

Aus der I. Kinderklinik Augsburg, Lehrkrankenhaus
der Universität München
Leiter: Chefarzt Prof. Dr. Malte K. Neidhardt

**DIE MEDULLOBLASTOM-THERAPIESTUDIE
DER GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE
EINHALTUNG DES CHEMOTHERAPIEPROTOKOLLS
UND NEBENWIRKUNGEN DER ZYTOSTATIKA**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Paul Steinocher
aus Prag
Jahr ~~1984~~

1985

Aus der I. Kinderklinik Augsburg, Lehrkrankenhaus
der Universität München

Leiter: Chefarzt Prof. Dr. Malte K. Neidhardt

DIE MEDULLOBLASTOM-THERAPIESTUDIE DER GESELLSCHAFT
FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE
EINHALTUNG DES CHEMOTHERAPIEPROTOKOLLS UND
NEBENWIRKUNGEN DER ZYTOSTATIKA

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Paul Steinocher
aus Prag
Jahr 1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Malte K. Neidhardt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Beat Hadorn

Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung:....26. FEB. 1995.....

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	1
II. Das Medulloblastom im Kindesalter	
1. Alters-, Geschlechtsverteilung und Häufigkeit	4
2. Histogenese und Histopathologie	4
3. Klinik	6
4. Therapeutische Verfahren	
a) Chirurgie	8
b) Radiotherapie	10
c) Chemotherapie	10
5. Prognose	13
6. Langzeitfolgen der Krankheit und ihrer Behandlung	14
III. Konzept, Zielsetzung und bisherige Ergebnisse der Medulloblastomstudie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie	16
IV. Eigene Untersuchungen	
1. Patientenkollektiv und Methoden der Auswertung	21
2. Anamnesen	23
3. Befunde bei der Hauptoperation	25
4. Maßnahmen zur intrakraniellen Druckentlastung	28

5. Durchführung der Chemotherapie	
a) 1. Phase (Procarbazin)	
aa) Richtlinien des Protokolls	28
ab) Durchführung der 1. Phase	29
b) 2. Phase (Vincristin und mittel- hochdosiertes Methotrexat mit Leukovorin-"Rescue")	
ba) Richtlinien des Protokolls	30
bb) Durchführung der 2. Phase	33
bc) Nebenwirkungen	35
c) Die Erhaltungskemotherapie mit Vincristin und CCNU	
ca) Patientenkollektiv und Richt- linien des Protokolls	43
cb) Durchführung der Erhaltungs- chemotherapie	44
cc) Nebenwirkungen	46
6. Todesfälle	50
7. Radiotherapie	51
8. Diskussion	54
9. Zusammenfassung	63
Literaturverzeichnis	66

I. Einleitung

Die vorliegende Arbeit entstand begleitend zu der seit dem 1.1.1980 laufenden Medulloblastom-Therapiestudie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie. In dieser kooperativen Phase - 2 - Studie wird in Zusammenarbeit zahlreicher Behandlungszentren in der Bundesrepublik Deutschland ein neues Therapiekonzept des genannten kindlichen Hirntumors getestet, welches sich auf günstige Erfahrungen einer Berliner Pilotstudie stützt (37). Zwischen Operation und Nachbestrahlung, den Hauptpfeilern in der Standardtherapie des Medulloblastoms, wird hierbei eine Phase intensiver Polychemotherapie eingeschaltet. Im Anschluß an diese Behandlung wird das Patientenkollektiv in zwei Therapiearme randomisiert und der Wert einer Erhaltungskemotherapie bei der Gruppe M_1 im Vergleich zur Gruppe M_0 , ohne Erhaltungstherapie untersucht (31,32,33).

Da es in der Gegenwart unwahrscheinlich ist, mit den nun sehr weit entwickelten chirurgischen und radiotherapeutischen Methoden die Prognose der Krankheit noch weiter verbessern zu können (8,34), war es ein Grundgedanke dieses Konzepts, der Chemotherapie eine gleichberechtigte Rolle einzuräumen und ihre Möglichkeiten voll einzusetzen (34). Des weiteren wäre im Falle eines Erfolgs der Studie daran zu denken, die gegenwärtig erforderlichen

hohen Bestrahlungsdosen zu senken, um die damit verbundenen Folgeschäden zu mildern (18,19,23,28,39).

Im Verlauf der Therapiestudie erwies es sich als wünschenswert, sich ein Bild über die Einhaltung des Therapieprotokolls zu machen und die gewonnenen Erkenntnisse in Bezug zum Erfolg der Studie zu setzen. Deshalb sind im Vorfeld dieser Arbeit aus den Krankenakten der hier ausgewerteten Patienten Informationen über die Einhaltung der vorgeschriebenen Medikamentendosen und des Zeitplans ihrer Verabreichungen gesammelt worden. Eine besondere Beachtung fanden die aufgetretenen Nebenwirkungen der zytostatischen Medikamente, die erfahrungsgemäß am häufigsten zu Modifikationen im Therapieregime führen.

Aus diesen Daten wurde in einer Graphik das individuelle Therapieschema jedes Patienten im zeitlichen Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf und den Laborparametern übersichtlich dargestellt. Die Sammlung der Informationen war aufgrund der geographischen Entfernungen der einzelnen Behandlungszentren mit einem entsprechenden Reiseaufwand verbunden, der jedoch durch eine erfreulich große Kooperabilität und Hilfsbereitschaft der behandelnden Ärzte und anderen Beteiligten auf ein Mindestmaß begrenzt werden konnte.

Von 48 Patienten, die zum Zeitpunkt dieser Untersuchung (Januar 1982) zur Studie gemeldet worden waren, konnten hier 38 Patienten vollständig aus-

gewertet werden. Bei den restlichen 10 Patienten waren die Ausschlußgründe wie folgt verteilt: 6 sind nach anderen Therapieschemen behandelt worden; bei einem wurde die Diagnose zugunsten eines Ependymoms revidiert; einer starb, ohne Chemotherapeutika erhalten zu haben; einer wurde aufgrund zu hohen Alters nicht berücksichtigt; von einem Patienten wurden lediglich Anamnese und Operationsbefund mit einbezogen, da hier wegen schlechten Zustands ebenfalls keine Chemotherapie verabreicht worden war. Aus den 38 ausgewerteten Krankenakten wurden Anamnesen nach Dauer und Symptomatik, Befunde bei der Hauptoperation nach Ausgang, Lokalisation, infiltrativem Wachstum, Größe und operativer Behandlung des Tumors sowie Maßnahmen zur Entlastung des intrakraniellen Druckes tabellarisch dokumentiert. Die zeitliche Applikation und die Dosierung der Chemotherapie wurden mit dem Zeitplan und den Dosierungsvorschriften im Protokoll verglichen und Nebenwirkungen der Medikamente möglichst in Abgrenzung zur krankheits- und operationsbedingten Symptomatik dargestellt.

II. Das Medulloblastom im Kindesalter

1. Alters-, Geschlechtsverteilung und Häufigkeit

Das Medulloblastom ist ein schnellwachsender, embryonaler Tumor der hinteren Schädelgrube, der in 80% der Fälle Kinder und Jugendliche im Alter bis zu 15 Jahren betrifft (6,12,25). Diese Altersverteilung weist keinen ausgesprochenen Gipfel, vielmehr ein Plateau zwischen 3 und 10 Jahren auf (12).

Knaben erkranken etwa doppelt so häufig an Medulloblastomen wie Mädchen (7,36). Unter allen Gehirntumoren nimmt das Medulloblastom einen Anteil von etwa 4% ein, im Kindesalter beträgt dieser Anteil jedoch 20% (14). In der Bundesrepublik ist mit 50-60 Neuerkrankungen im Jahr zu rechnen (31). Mit angeborenen Mißbildungen ist kein Zusammenhang bekannt; über familiäre Häufungen sowie über gemeinsames Auftreten mit anderen Neoplasmen ist dagegen gelegentlich berichtet worden (1,2).

2. Histogenese, Histologie und Histopathologie

Es wird vermutet, daß das maligne Gewebe seinen Ursprung in primitiven neuroektodermalen Zellen hat, die aus der Gegend des velum medullare anterius stammen und durch Wanderung die äußere granuläre Schicht des fetalcn cerebellum bilden.

Persistierende Reste dieser Zellen sind bei Kindern und Erwachsenen gelegentlich gefunden worden (38,40).

Mikroskopisch imponiert das Medulloblastom als ein sehr zellreiches Gewebe, welches sich aus kleinen, sphärischen oder ovalen Zellen mit hyperchromatischen und mitosenreichen Kernen zusammensetzt (27).

Pseudorosettenartige Anordnungen der Zellen, sogenannte Homer-Wright-Rosetten, sind artdiagnostisch, wenn vorhanden (40). Die desmoplastische Spielart des Medulloblastoms besitzt einen größeren Anteil an Reticulinfasern und liegt üblicherweise gut abgegrenzt in einer Kleinhirnhemisphäre.

Manche Autoren sehen hier keine Abgrenzung zum sogenannten zerebellären Arachnoidalsarkom (17).

Diese Variante soll mit einer besseren Prognose verbunden sein und vorwiegend Patienten betreffen, die älter als 15 Jahre sind (41).

Seinen Ausgang nimmt der Tumor meist in der Mittellinie am Dach des 4. Ventrikels und findet seine Lokalisation oft im Kleinhirnwurm oder in den Kleinhirnhemisphären. Mit weiterem Wachstum breitet er sich gerne im 4. Ventrikel aus und kann nach cranial durch den Aquaedukt und den Tentoriumschlitz supratentorielle Strukturen befallen oder nach caudal in die cisterna magna vordringen. Der Boden des 4. Ventrikels und der Hirnstamm werden nicht selten infiltriert. Infolge dieser Lokalisation kommt es bevorzugt zur Obstruktion der Liquorpassage

mit Steigerung des Hirndruckes. Eine weitergehende Verdrängung der ortsansässigen Strukturen vermag im ungünstigen Falle zur Herniation der Kleinhirntonsillen durch das foramen occipitale magnum oder zur Einklemmung des Hirnstammes im Tentoriumschlitz zu führen (30).

Gefürchtet ist die Tendenz des Medulloblastoms, Metastasen auf dem Liquorwege in die spinalen und cerebralen Meningen oder in das Ventrikelsystem zu setzen (30,40). Bei annähernd 5% der Patienten treten extraneurale Metastasen auf (6,9,20,21). Befallen sind meist die cervikalen Lymphknoten und das Knochenmark; andere Organmanifestationen sind jedoch auch möglich (40). Eine mögliche Ursache für das Auftreten systemischer Metastasen bildet neben anderen chirurgischen Maßnahmen vor allem der Einsatz von ventrikulo-atrialen und ventrikulo-peritonealen Shunts (24).

3. Klinik

Seine klinische Symptomatik teilt das Medulloblastom mit allen anderen Tumoren der hinteren Schädelgrube. Im Vordergrund stehen in den meisten Fällen die Zeichen des erhöhten Hirndrucks, der weniger auf die Raumforderung des Tumors selbst als auf die obengenannte Obstruktion der Liquorpassage zurückzuführen ist. Infolgedessen können Kopfschmerzen, Nüchternerebrechen, pathologisches Schädelwachstum bei jüngeren Patienten (12),

Stauungspapille, Schielen mit Doppelbildern und Visusverlust bei sekundärer Optikusatrophie auftreten. Als frühe Symptome erhöhten Hirndrucks gehen unter Umständen Apathie, Reizbarkeit, Konzentrationsschwächen und ähnliche Störungen voran (6,31). Der meningeale Reizzustand in diesem Bereich kann eine Nackensteife und Zwangshaltung des Kopfes zu Folge haben (6,30). Die neurologische Symptomatik bei Kleinhirnbefall macht sich durch Ataxie bei Beteiligung des Vermis, sowie Muskelhypotonie, Dysmetrie und Adiadochokinese bei mehr lateral gelegenen Prozessen bemerkbar (25). Hinzu kommen Nystagmus und Tremor. Bei Befall des Hirnstammes können Hirnnervenläsungen und Pyramidenbahnzeichen beobachtet werden (6).

Neben der klinischen Untersuchung stellt das Computertomogramm oft die zur Diagnosestellung einzig erforderliche Zusatzuntersuchung dar. Es hat die invasiveren Methoden der Arteriographie und der Pneumoventrrikulographie in der Routine weitgehend verdrängt. Weitere Untersuchungsverfahren sind die Röntgennativaufnahme des Schädels, das Elektroenzephalogramm, das Echoenzephalogramm, die Hirnszintigraphie und die Liquorzytologie. Die Myelographie ist geeignet, spinale Metastasen nachzuweisen (14) und als neueres Verfahren hat sich die quantitative Bestimmung von Polyaminen im Liquor besonders bei der Verlaufskontrolle der Krankheit und der Frühdiagnose von Rezidiven bewährt (29).

4. Therapeutische Verfahren

a) Chirurgie

Mit chirurgischen Maßnahmen allein konnte man keine Heilung der Medulloblastomkranken erzielen (13), und erst mit der Entwicklung der postoperativen Radiotherapie wurde die Prognose verbessert (7). Dennoch nimmt die Chirurgie in der Therapie einen wichtigen Platz ein. Ihr fallen folgende Aufgaben zu:

1. Soviel Tumorgewebe wie möglich zu entfernen, ohne größere neurologische Schäden zu verursachen.
2. Eine intrakranielle Druckentlastung herzustellen.
3. Material für eine histologische Untersuchung zu gewinnen.
4. Ein makroskopisches "Staging" vorzunehmen. Hierbei gilt vorzugsweise die von Chang et al. speziell für das Medulloblastom entwickelte folgende Klassifizierung (10):

T_1 : Tumordurchmesser unter 3 cm, Tumorlokalisation begrenzt auf Kleinhirnwurm, Dach des 4. Ventrikels oder Kleinhirnhemisphären.

T_2 : Tumordurchmesser über 3 cm; Tumor dringt in eine "Nachbarstruktur" (z.B. crura cerebelli) ein oder füllt den 4. Ventrikel teilweise aus.

T_3 : Tumor dringt in zwei "Nachbarstrukturen" ein oder füllt den 4. Ventrikel vollständig

aus; er erstreckt sich bis in den Aquaedukt und/oder die foraminae Magendii bzw. Luschkae, dadurch ausgeprägte Hydrocephalusbildung.

T₄: Tumor dringt bis in den 3. Ventrikel oder bis ins Mittelhirn bzw. das obere Halsmark vor.

T_x: keine Angabe

M₀: kein Anhalt für Metastasen

M₁: Mikroskopischer Tumorzellnachweis im Liquor

M₂: Makroskopischer Metastasennachweis im cerebellaren und/oder cerebralen Subarachnoidalraum bzw. im supratentoriellen Ventrikelbereich

M₃: Makroskopischer Metastasennachweis im spinalen Subarachnoidalraum

M₄: Metastasen außerhalb der Neuroaxis

M_x: Keine Angabe

Lymphknotenmetastasen (N) werden nicht gesondert verzeichnet.

Der Wert dieser Stadieneinteilung ist in der Praxis jedoch umstritten. In den großen kooperativen Studien (s.u.) wurden einerseits die Tumorstadien T₁ und T₂ und das Metastasenstadium M₀ sowie andererseits die Tumorstadien T₃ und T₄ und die Metastasenstadien M₁-M₃ zusammengefaßt; auf diese Weise ergab sich eine deutliche prognostische Trennschärfe.

Die perioperative Mortalität konnte von anfangs bis zu 32% (13) auf heute etwa 10% (8) gesenkt werden und die nun allseits empfohlene Verwendung mikroneurochirurgischer Methoden läßt auf eine weitere Abnahme hoffen.

b) Radiotherapie

Da das Medulloblastom als strahlenempfindlich gilt, hat sich die postoperative Bestrahlung der hinteren Schädelgrube schon früh als unverzichtbar erwiesen. Erst mit der Einbeziehung des gesamten Zentralnervensystems in die Bestrahlungsfelder und der Verstärkung der Strahlendosis auf die hintere Schädelgrube konnten jedoch die Überlebensaussichten erheblich gebessert werden, da man dadurch der Metastasierungstendenz des Tumors auf dem Liquorwege wirksamer begegnete (35). Nach den heutigen Empfehlungen (5) erhält die hintere Schädelgrube eine Dosis von 5000 bis 5500 rad, das restliche Gehirn 3500 bis 4500 rad und der Spinalkanal 3000 bis 3500 rad bei Verwendung von Cobalt 60-Geräten oder Linearbeschleunigern. Die Bestrahlungsdauer beträgt 7 - 8 Wochen bei einer Dosis von 800 bis 1000 rad pro Woche auf jedes Bestrahlungsfeld. Bei Kindern unter 3 Jahren wird die Bestrahlungsdosis in der Regel reduziert. Vereinzelt wurde über Dosen bis 6000 rad auf die hintere Schädelgrube und 4000 rad auf das übrige ZNS berichtet (21), aber die Grenzen der Strahlentoleranz des Hirngewebes sind hier bereits erreicht.

c) Chemotherapie

Obwohl das Medulloblastom als ein Tumor embryonalen Charakters grundsätzlich als chemotherapie-sensibel gelten sollte, maß man der Chemotherapie

bis vor kurzem nur geringe Bedeutung bei. Die Präsenz physiologischer Schranken (Blut - Hirn, Blut - Liquor, Liquor - Hirn) schien den Tumor für Medikamente nur schwer zugänglich zu machen. Daß Chemotherapeutika mit geringer Molekülgröße, geringem Ionisierungsgrad und hoher Lipidlöslichkeit diese Schranken passieren können, bestätigten jedoch erste, wenn auch nur vorübergehende Erfolge an "ausbestrahlten" Rezidivpatienten (11,15). Vick et al. (44) konnten außerdem zeigen, daß sich die Permeabilität von Tumorgefäßen für verschiedene Substanzen anders verhält als diejenige der Gefäße im gesunden Hirngewebe. Nitrosoharnstoffe, Procarbazin, Methotrexat, Epidophyllotoxin, Vincristin und Cyclophosphamid erwiesen sich bei Hirntumoren als wirksam und man ging zunächst dazu über, die Medikamente in Form einer adjuvanten Chemotherapie anzuwenden, ohne mit der als vordringlich erachteten Radiotherapie zu interferieren (26,30,42,43). Um die Mängel dieser Studien, wie zu kleine Fallzahlen, kurze Beobachtungszeiten, Vergleiche mit historischen Kollektiven etc. zu beheben, wurde 1975 von der Internationalen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (SIOP) eine kooperative multizentrische Therapiestudie begonnen, welche die Wirkung einer systematischen, die Bestrahlung begleitenden und auf die Bestrahlung folgenden Chemotherapie gegenüber einer Kontrollgruppe ohne Chemotherapie (vgl. Abb 1) prüfen sollte. Eine ähnliche Studie wurde in den USA von den Children's Cancer Study Group (CCSG) und der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) gestartet.

Op.

Radiotherapie

Hint. Schädelgrube	50-55 Gy
Übriges Gehirn	35-40 Gy
Spinalkanal	30-35 Gy
Fraktionierung: 8 - 10 Gy/Woche	

V V V V V V V V V V

Chemotherapie

V = Vincristin 1,0 mg/m² (während Bestrahlung)
V = VCR 1,5 mg/m² C=CCNU 100mg/m²

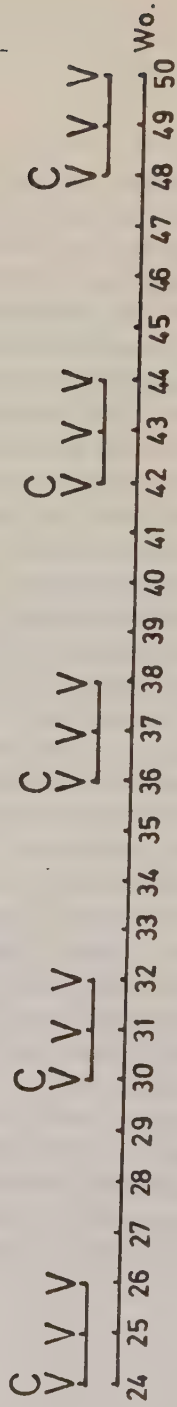
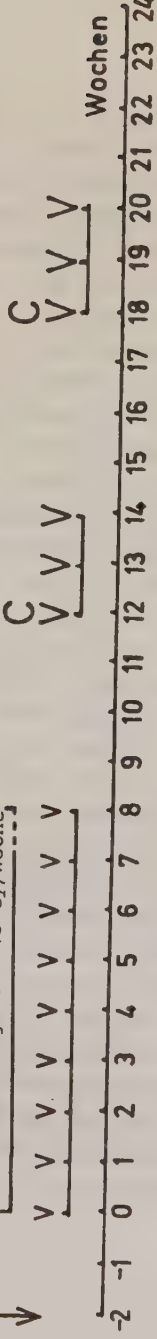


Abb 1. "Chemotherapiearm" der SIOP- und CCGS/RTOG-Studien. In der CCGS/RTOG-Studie wurde während der CCNU/VCR-Zyklen noch zusätzlich Prednison (40 mg/m² p.o. verteilt auf 3 Dosen) verabfolgt. In beiden Studien wurden die Patienten des "Kontrollarms" mit identischer Technik ausschließlich bestrahlt. (Aus NEIDHARDT, M.K.: Die Behandlung des Medulloblastoms aus pädiatrisch-onkologischer Sicht; Strahlentherapie 158, 76-81 (1982); mit freundlicher Genehmigung des Verlags Urban und Schwarzenberg, München)(33)

5. Prognose

Verschiedene Faktoren beeinflussen die Prognose des Medulloblastompatienten. So sollen ältere Jugendliche und Erwachsene nach der Behandlung eine bessere Prognose aufweisen als Kleinkinder (8), wobei sich dieses Verhältnis nach 5 bis 6 Jahren Überlebenszeit zugunsten der Kinder ändert. Ferner sollen Mädchen im allgemeinen bessere Heilungschancen als Knaben haben (8). Chang et al. (10) entwickelten ein Staging-System für den Expansionsgrad des Tumors, welches mit den Überlebensraten gut korrelieren soll und bestimmte Risikogruppen heraushebt. Ein Hirnstammbefall z.B. soll demnach mit einer schlechteren Prognose verbunden sein (vgl. oben).

Eine histologische Typisierung hat bislang keine prognostische Aussagen erlaubt; lediglich die desmoplastische Variante wird mit besseren Aussichten in Zusammenhang gebracht (41). Bei Hariadiadis und Chang(21) findet sich eine fast doppelt so hohe Überlebensrate für Kinder nach einer totalen oder subtotalen Excision, wie für Kinder nach einer partiellen Excision oder Biopsie.

Das Medulloblastom weist keine eng umgrenzte Risikoperiode auf, sondern kann noch viele Jahre nach Diagnosestellung rezidivieren. 75% aller Rezidive treten während der ersten beiden Jahre, über 90% während der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung auf (8). In 80% der Fälle tritt das Rezidiv wieder in der hinteren Schädelgrube auf. Die sog-

nannte Collins'sche Regel, nach der sich die Risiko-periode aus dem Alter zur Zeit der Diagnosestellung plus 9 Monate berechnet, wird von Bloom als ein Kriterium der Heilung zugelassen (7).

Bei konsequenter Standardbehandlung (Operation und Nachbestrahlung) finden sich in der Literatur meist Überlebensquoten von 50 - 60 % nach 2 Jahren, 30 - 40 % nach 5 Jahren und 20 - 30 % nach 10 Jahren (8). Bloom (5) spricht von seit 1977 verbesserten 5-Jahresüberlebensquoten von 50 - 60 %.

Die letzten Ergebnisse der SIOP-Studie vom Juni 1983 zeigen bei 286 eingebrachten Patienten rezidivfreie Überlebensraten von 81 % nach einem, 55 % nach drei und 48 % nach fünf Jahren. Dabei ist der Chemotherapiearm gegenüber dem Kontrollarm um eine statistisch signifikante Differenz von 5 % ($p=0,046$) im Vorteil. Einen deutlicheren Erfolg erzielt die Chemotherapie bei bestimmten Risikopatienten (Kinder im Alter unter 2 Jahre, mit inkompletter Tumorresektion und mit Hirnstammbe-fall). Hier betrug die 5-Jahresüberlebensrate für den Chemotherapiearm 53 % verglichen mit nur 25 % für den Kontrollarm ($p=0,001$) (4). Die korrespondierende CCSG-RTOG-Studie weist bei 234 Patienten zum gleichen Zeit-punkt eine Rezidivfreie Überlebensrate von 57 % auf. Ein signifikanter Unterschied zwischen Chemotherapie- und Kontrollarm zeichnet sich hier nicht ab, jedoch ebenfalls ein Trend zugunsten der Chemotherapie bei Risikopatienten (16).

6. Langzeitfolgen der Krankheit und ihrer Behandlung

Bei katamnestischen Untersuchungen von überlebenden Medulloblastompatienten sind in hohem Maße Folge-erscheinungen der Krankheit und ihrer Behandlung

aufgefallen. Hirsch et al. (23) berichten über Intelligenzeinbußen bei 89% ihrer Patienten, Verhaltensstörungen bei 93% und Störungen der räumlichen Orientierung, Dysphasie oder Dysgraphie bei 82%.

Eine hohe Zahl bleibender neurologischer Ausfallerscheinungen, Minderwuchs und gelegentlich Visusverluste werden bei Gutjahr et al. sowie bei Mac Intosh (18,19,28) registriert. Berichte über maligne Schilddrüsentumoren 9 bis 13 Jahre nach der Bestrahlung finden sich bei Roggli et al. (39). Weitere Störungsmanifestationen sind in Tabelle 1 (33) zusammengefaßt.

1. Neurologische Störungen	Kleinhirnsymptome Stamm- und Mittelhirnsymptome Rückenmarkssymptome Großhirnsymptome
2. Psychisch-intellektuelle Störungen	geistig emotional-affektiv sozial
3. Endokrinologische Störungen	Hypophyse-Zwischenhirn Schilddrüse
4. Genetische Störungen	Sterilität Mißbildungen
5. Immunologische Störungen	Immuninsuffizienz
6. Zweittumoren	

Tabelle 1

Störungsmanifestationen bei langzeitüberlebenden Medulloblastompatienten (aus M.K.Neidhardt, Die Behandlung des Medulloblastom aus pädiatrisch-onkologischer Sicht (33)).

III. Konzept, Zielsetzung und bisherige Ergebnisse der Medulloblastomstudie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie

Da es in diesem Rahmen zu umfangreich und nicht sinnvoll wäre, alle Einzelheiten zur Theorie, Organisation und Durchführung der GPO-Studie wiederzugeben, sei hier auf die einschlägige Literatur hingewiesen (31,32,33,34,37) und nur das zum Verständnis der vorliegenden Arbeit Notwendige aufgeführt. Dem eingangs schon kurz dargestellten Therapiekonzept der Studie gingen folgende theoretische Überlegungen voraus (30):

1. Eine Chemotherapie ist am wirksamsten, wenn sie gegenüber kleinen Resttumoren bzw. Mikrometastasen eingesetzt wird. Diese Situation ist beim Medulloblastom am ehesten in der unmittelbaren postoperativen Phase gegeben.
2. Kurz nach der Operation sind die physiologischen "Schränken", welche die Wirksamkeit vieler Zytostatika im Bereich des Zentralnervensystems beeinträchtigen, durchbrochen.
3. Die postoperativen Umbauvorgänge gehen mit einer Neovaskularisation und damit erhöhter Medikamentenzufuhr zum Tumorgewebe einher, während andererseits die Bestrahlung zu einer reaktiven Fibrose mit Minderdurchblutung führt.
4. Gewisse Medikamente wie zum Beispiel Methotrexat können vor einer Bestrahlung mit geringerem Risiko verabfolgt werden als nach einer solchen.

5. In der großen kooperativen Therapiestudie der Internationalen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (SIOP) ergab der verspätete Beginn der Nachbestrahlung bei "Protokollabweichern" keine Verschlechterung der Therapieergebnisse (4).

Es ist ein erstes Anliegen der Studie, die Hypothese zu prüfen, "daß eine auf die Operation folgende Chemotherapiephase, an welche die Radiotherapie erst nach Ablauf von 8 Wochen anschließt, gleich gute oder bessere Ergebnisse beim Medulloblastom zu erzielen vermag als die herkömmliche Therapie mit unmittelbar an die Operation anschließender Bestrahlung des gesamten ZNS"(31).

Ein zweites Ziel liegt darin, festzustellen, "ob bei einem derartigen Therapieregime die Strahledosen in den unteren bisher als wirksam erachteten Bereich abgesenkt werden können und hierdurch Spätfolgen und Defektzustände bei Langzeitüberlebenden weniger häufig und/oder in weniger schwerwiegender Form beobachtet werden, als bei der herkömmlichen Therapie" (31).

Zuletzt soll die Frage geklärt werden, "ob nach 8-wöchiger postoperativer Chemotherapie und anschließender 8-wöchiger Bestrahlung noch eine Erhaltungsschemotherapie erforderlich ist." (31)

Nach vierjähriger Laufzeit (Stand 1.3.1984) weist die GPO-Studie folgende Ergebnisse auf: Die Zahl der ausgewerteten Patienten betrug zu diesem Zeitpunkt 68, wobei die Geschlechtsverteilung bei 1,5 : 1 zugunsten der männlichen Patienten lag. 23 Patienten sind an einem Rezidiv der Grundkrankheit, 2 an Folgen der Therapie und einer interkurrent an erhöhtem Hirndruck verstorben. Die nachstehende Graphik zeigt den Anteil der Patienten, die sich in kontinuierlicher Vollremission (Abb. 2 a) befinden und den Anteil der Patienten, die noch am Leben sind (Abb 2 b). Abbildung 3 vergleicht die Überlebenskurve der GPO-Studie mit den Überlebenskurven der SIOP- und CCSG-Studie.

GPO - MEDULLOBLASTOMSTUDIE 80

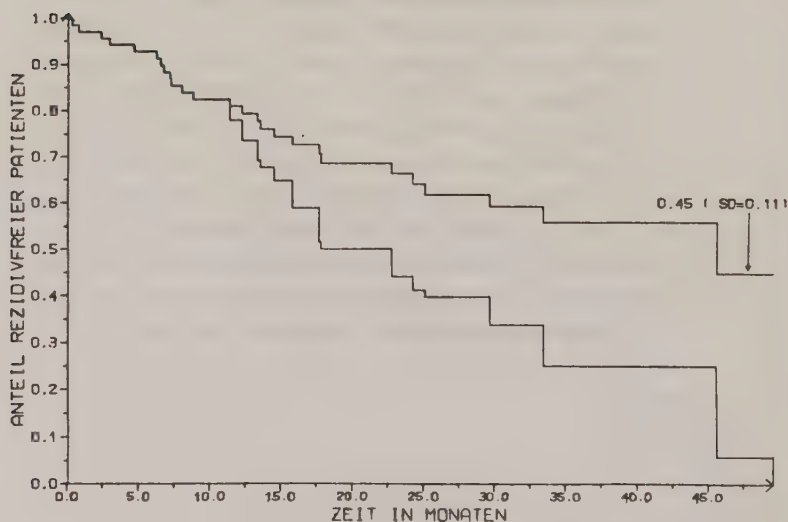


Abb. 2 a: Life Table Analyse des Kollektivs der GPO-Studie 80, Anteil rezidivfreier Patienten, Stand 1.3.84. (Die untere Kurve gibt den Patientenanteil an, der einen bestimmten Nachbeobachtungszeitraum durchlaufen hat.)

GPO - MEDULLOBLASTOMSTUDIE 80

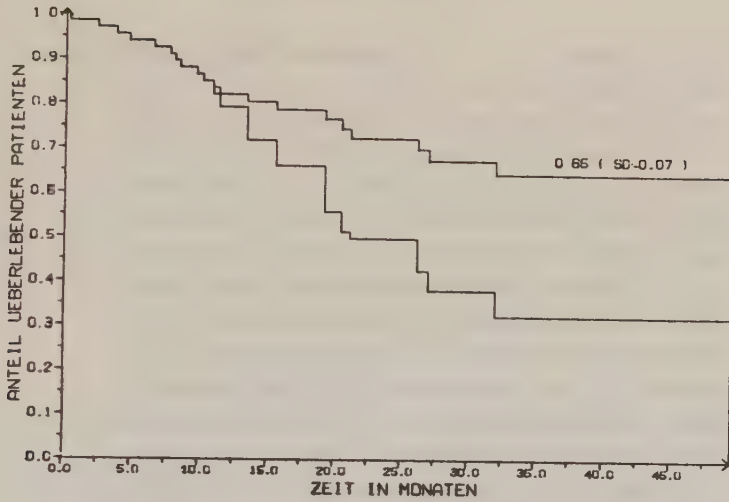


Abb. 2 b : Anteil überlebender Patienten, Stand 1.3.84.

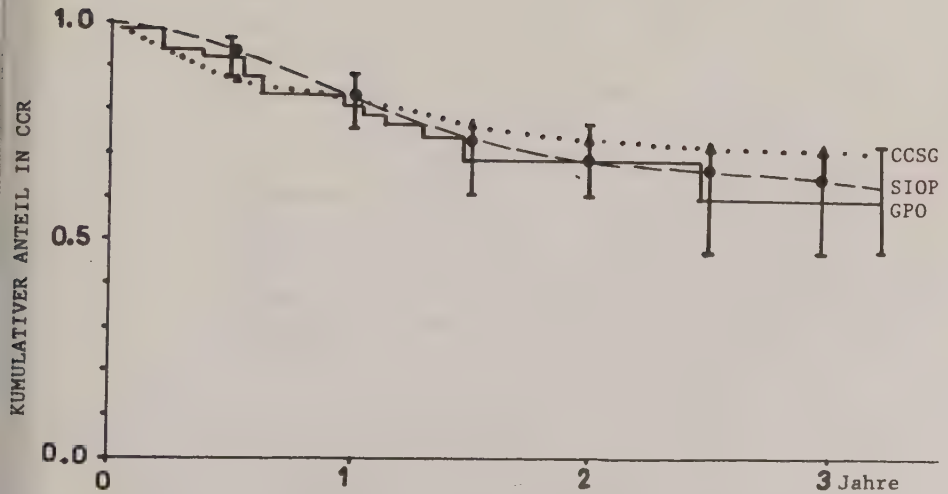


Abb. 3 : Vergleich der Überlebenskurve der GPO-Studie mit denen der SIOP-und CCSG/RTOG-Studien (Stand 1.3.83)

Bei 13 diagnostizierten Rezidiven (bis 1.3.1983) konnte lediglich ein Zusammenhang mit dem Tumorstadium bei Diagnosestellung bzw. der Resezierbarkeit des Tumors festgestellt werden. Im Rezidivkollektiv betrug das Verhältnis der fortgeschrittenen Tumorstadien (T_3 und T_4) zu den weniger fortgeschrittenen Tumorstadien (T_1 und T_2) 9 : 4 , während im Gesamtkollektiv dieses Verhältnis bei 26 : 35 lag. Kein Zusammenhang mit einer Rezidivneigung konnte bislang für die Faktoren Alter, Geschlecht, vorliegen von Metastasen bei Diagnosestellung, Qualität der Chemotherapie zwischen Operation und Nachbestrahlung, Bestrahlungsdosen sowie Zugehörigkeit zum Zweig mit oder ohne Erhaltungskemotherapie festgestellt werden.

IV. Eigene Untersuchungen

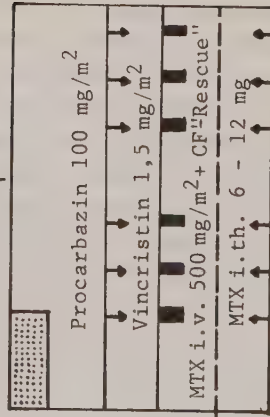
1. Patientenkollektiv und Methoden der Auswertung

Unser Patientenkollektiv setzt sich aus 38 Kindern (22 Knaben und 16 Mädchen) zusammen, die sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem Alter zwischen einem halben und 14 Jahren befanden, bei einem Durchschnittsalter von 9 und einem Medianalter von 10 Jahren. Sie wurden alle nach der Diagnosestellung "Medulloblastom" zur GPO-Studie gemeldet und mit mehr oder weniger starken Abweichungen nach dem unten schematisch dargestellten Protokoll behandelt.

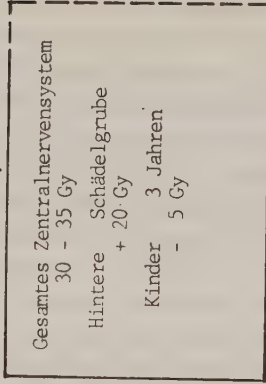
Da es ein Ziel dieser Untersuchung ist, eine Aussage über die Einhaltung des Protokolls im Ganzen zu treffen, um sich ein Bild über seine Praktikabilität bzw. Schwächen machen zu können und das Ergebnis in Bezug zum Erfolg zu setzen, werden die Daten der Patienten (Abweichungen vom Protokoll und Nebenwirkungen der Medikamente) aus Gründen der Übersicht zunächst summarisch, d.h. ohne Bezug zum einzelnen Patienten dargestellt. Es ist jedoch wünschenswert zu erfahren, wie viele "Protokollabweichler" die Studie aufzuweisen hat (Definition s.u.) Daher werden die Daten noch einmal in den nachstehenden Tabellen zusammengefaßt, aus welchen die jeweilige Therapie des einzelnen Patienten ersichtlich sein wird.

OP

Chemotherapie



Radiotherapie



Randomisierung

M₁

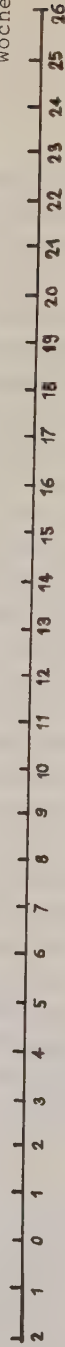
M₀

Mit
Erhaltungs-
therapie
(CCNU/VCR)

- 22 -

Ohne
Erhaltungs-
therapie

Wochen



MTX = Methothrexat

CF = Citrovorum - Faktor

Abb. 4 :

Therapieschema der GPO-Studie

2. Anamnesen

Bei 32 der 38 Patienten konnten Angaben zur Anamnese gesammelt werden. In der nachstehenden Aufstellung (Tabelle 2) sind objektive Symptome und subjektive Beschwerden, wie sie von Patienten und Eltern oder den Ärzten bei der Aufnahmeuntersuchung geschildert wurden, sowie die Häufigkeit ihres Auftretens, enthalten.

<u>Subjektive Beschwerden:</u>	<u>aufgetreten bei:</u>
--------------------------------	-------------------------

Übelkeit und Erbrechen	27 Patienten
Kopfschmerzen	26 "
Appetitlosigkeit	5 "
Schwindelanfälle	4 "
Parästhesien	3 "
Ohrensausen	2 "
Müdigkeit	4 "
Bauchschmerzen	1 "

<u>Objektive Symptome:</u>	<u>aufgetreten bei:</u>
----------------------------	-------------------------

Gangataxie	19 Patienten
Fallneigung	6 "
Strabismus	6 "
Torticollis	5 "
Gewichtsabnahme	5 "
Nackensteifigkeit	5 "
Nystagmus	4 "

<u>Objektive Symptome:</u>	<u>aufgetreten bei:</u>
Paresen	
Facialisschwäche	2 Patienten
Mäßige Hemiparese	1 "
Extremitätenschwäche	1 "
Leistungsabfall	3 "
Verhaltensstörung/Wesensänderung	2 "
Psychotische Episoden	1 "
Sonnenuntergangsphänomen	1 "
Pupillendifferenz	1 "
vermehrter Speichelfluß	1 "
undeutliche Sprache	1 "
Sprach- und Sehverlust	1 "
Tremor in rechtem Arm und Hand	1 "
kurzzeitige Bewußtlosigkeit	1 "

Tabelle 2

Aufstellung subjektiver Beschwerden und objektiver Symptome, die bei der Aufnahmeuntersuchung erfaßt wurden.

Da bei zahlreichen Patienten mehrere Symptome zu verzeichnen waren, ergibt sich durch deren Addition eine wesentlich höhere als die Patientenzahl.

In 2 Fällen gingen der akuten Symptomatik ein halbes bis ein ganzes Jahr leichte Beschwerden in Gestalt von gelegentlichen Kopfschmerzen und/oder Schwindelanfällen voraus. Die Kombination Kopfschmerzen, Erbrechen und Gangataxie war am häufigsten (in 13 Fällen) vertreten.

Die Anamnesendauer reichte von einem bis zu 180 Tagen bei einem Median von 42 Tagen und einer Durchschnittslänge von 53 Tagen.

3. Befunde bei der Hauptoperation

Zur Identifizierung bestimmter "Risikopatienten" war es notwendig, die Operationsbefunde aufzuschlüsseln. Dies war bei insgesamt 37 Patienten möglich. Ein besonderer Augenmerk kam dabei einem eventuellen Hirnstammbefall, einer Metastasierung sowie dem Grad der Resektion zu. Bei der Frage nach dem Ausgangsort des Tumors fanden sich in 20 Berichten Hinweise, die in Tabelle 3 zusammengestellt sind.

Kleinhirnwurm	bei 8 Patienten
Dach des IV. Ventrikels	" 6 "
Boden " IV. " :	
Hirnstamm	" 4 "
Calamus scriptorius	" 1 "
Brachium conjunctivum	" 1 "

Tabelle 3

Ausgangsort des Tumors

Über Lokalisation, infiltratives Wachstum und Grad der operativen Behandlung gibt Tabelle 4 Auskunft. Es fällt auf, daß bei 6 Patienten der

Hirnstamm bzw. Medulla oblongata befallen und bei zusätzlich 5 Patienten Beteiligung des Bodens des IV. Ventrikels festzustellen war. Metastasen in den Meningen fanden sich bei weiteren 2 Patienten. Da neben diesen 13 Patienten, die alle lediglich partiellen bis subtotalen Operation unterzogen wurden, bei 6 weiteren nicht total reseziert werden konnte, ist die Hälfte der Patienten mit mindestens einem dieser Risikofaktoren behaftet.

Da in lediglich 13 Operationsberichten Angaben zur Größe des Tumors gemacht wurden, worin er 5 mal als "groß", "riesengroß", "ausgedehnt", etc., 2 mal als "pflaumengroß" und "walnußgroß", 4 mal als "hühnereigroß" oder "tomatengroß" und 2 mal mit den Maßen 4 x 4 x 5 cm und 4 x 5 cm bezeichnet wurde, läßt sich dieser Faktor kaum auswerten. Einheitliche Größenangaben in cm wären wünschenswert.

LOKALISATION, INFILTRATIVES WACHSTUM UND OPERATIVE BEHANDLUNG DES TUMORS

- 27 -

laufende Nummern

der Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	
IV. Ventrikel	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	19 mal
Dach des IV. Ventrikels	X											0	0					0							0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11 "
Kleinhirnwurm	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12 "	
Eine Kleinhirnhemisph.	X																			0	0	0	0	0	0												5 "		
Zwei Kleinhirnhemisph.	X										X										0			0														4 "	
Aquaedukt												0		X				0							0	0												6 "	
Meningen	X											X																										2 "	
Boden d. IV. Ventrikels			0	X	X	X	X	X	X	X	X					?																						0 6(9) "	
Hirnstamm											X			X				0																				4 "	
Medulla oblongata							0											X																				2 "	
Calamus scriptorius																0																						1 "	
Crus cerebri																				X																		1 "	
Brachium conjunctivum																																							
"Hintere Schädelgrube"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 "		
"Zw.d. Kleinhirnhemisph."	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 "		
totale Resektion	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	17(19) "
subtotale Resektion	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	18 "	
Biopsie																																						1 "	

Tabelle 4

0 = LOKALISATION X = INFILTRATION ? = BEFUND FRAGLICH

4. Maßnahmen zur intrakraniellen Druckentlastung

Derartige Maßnahmen wurden bei 26 Patienten angewandt, während bei weiteren 3 Patienten diese Frage unklar blieb. Es wurden 10 mal ventrikulo-atriale, 5 mal ventrikulo-peritoneale und 5 mal Leksell-Drainagen eingesetzt. 13 mal kamen entweder allein oder zusätzlich externe Ventrikeldrainagen perioperativ zur Verwendung. Die Leksell-Drainage, ein Katheter, welcher mit einem Ende durch den Aquaedukt und das Foramen Monroi in ein Vorderhorn vorgeschoben und mit dem anderen Ende im spinalen Subarachnoidalraum plaziert wird, ist eine Methode, die auch bei rezidivierenden Tumoren und postoperativen lokalen Ödemen im Bereich des IV. Ventrikels geeignet ist, die Liquorwege frei zu halten (45). Im Gegensatz zu ventrikulo-atrialen und ventrikulo-peritonealen Shunts begünstigt sie nicht die Gefahr systemischer Metastasen.

5. Durchführung der Chemotherapie

a) 1. Phase (Procarbazin)

aa) Richtlinien des Protokolls

Das Protokoll sieht vor, daß mit der Procarbazinmedikation bei "Wiederherstellung der vitalen Funktionen des Patienten" und bei

"Möglichkeit oraler Medikamentenzufuhr" noch möglichst in der neurochirurgischen Klinik begonnen werden sollte. Ab Tag 1 der Chemotherapie bekommt der Patient 14 Tage lang 100 mg/m^2 KO Procarbazin am Tag. Diese Dosis soll bei Absinken der Leukozytenwerte unter $2000/\text{mm}^3$ und/oder der Thrombozytenwerte unter $100.000/\text{mm}^3$ halbiert bzw. bei Absinken dieser Werte unter $1.000/\text{mm}^3$ und/oder unter $50.000/\text{mm}^3$ abgesetzt werden.

ab) Durchführung der 1. Phase

Tatsächlich begonnen wurde die Chemotherapie durchschnittlich 14 Tage nach der Operation, wobei die kleinste Zeitspanne 3 Tage und die größte 30 Tage betrug. 27 Patienten bekamen ihre erste Procarbazingabe zwischen dem 10. und 20. postoperativen Tag. Diese Zeitspanne wurde insgesamt als zu lang angesehen und hängt möglicherweise mit Verständigungsschwierigkeiten zwischen den neurochirurgischen und den Kinderkliniken zusammen.

Die Dauer der Procarbazintherapie betrug bei 32 Patienten 13 - 15 Tage. Bei jeweils 3 Patienten wurde die protokollgemäße Dauer um 8, 4 und 3 Tage unterschritten bzw. um 2, 3 und 4 Tage überschritten.

Die vorgesehene Tagesdosis konnte bei allen Patienten eingehalten werden (zur Durchführung der Procarbazintherapie vgl. auch Tabelle 6).

Während der Therapie klagten 15 Patienten gelegentlich über Übelkeit und Erbrechen, 4 Patienten über Kopfschmerzen und 1 Patient über Bauchschmerzen und Ohrensausen. In einem Falle wurde bereits in dieser Phase ein Anstieg der Transaminasen (GOT, GPT), der γ -Glutamyltranspeptidase (γ -Gt), Lactatdehydrogenase (LDH) sowie der alkalischen Phosphatase (AP) und in einem anderen Falle eine Steigerung der Muskeleigenreflexe verzeichnet. Es bleibt jedoch anzumerken, daß beispielsweise Kopfschmerzen, Ohrensausen oder Steigerung der Muskeleigenreflexe als Nebenwirkungen des Procarbazins nicht aufgeführt werden (22,31) und daß manche Symptome auch dem allgemeinen postoperativen Zustand des Patienten zugerechnet werden könnten. Insgesamt war die Procarbazinapplikation jedoch unproblematisch, zumal 14 Patienten völlig von Nebenwirkungen verschont geblieben und keine dosislimitierenden Erscheinungen, wie Neuro- oder Myelotoxizität aufgetreten sind.

b) 2. Phase (Vincristin und mittelhochdosiertes Methotrexat mit Leukovorin-"Rescue")

ba) Richtlinien des Protokolls

Die 2. Phase der Chemotherapie beinhaltet gleich im Anschluß an Phase 1 die Applikation von 6 sogenannten Methotrexat/Vincristin (MTX/VCR)

Zyklen innerhalb der nächsten 6-8 Wochen. Spätestens danach sollte mit der Radiotherapie begonnen werden. Die Zyklen werden in wöchentlichen Abständen mit einer 14-tägigen Pause zwischen dem 3. und 4. Zyklus verabreicht (15., 22., 29., 43., 50. und 57. Tag). Ein "Zyklus" beginnt mit der intravenösen Gabe von $1,5 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$ Vincristin. 1 - 2 Stunden danach beginnt die Applikation von insgesamt $500 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$ Methotrexat in einer 24-Stunden-Infusion, wobei 10 % dieser Dosis initial als i.v.-Stoßinjektion gegeben werden. 2 Stunden nach dem Beginn der Methotrexatinfusion erfolgt die intrathekale Gabe von Methotrexat, deren Dosierung sich nach dem Vorschlag von Bleyer (3) orientiert:

Lebensalter des Patienten unter	1 Jahr:	6 mg
" " "	zwischen 1-2 Jahren:	8 mg
" " "	" 2-3 "	:10 mg
" " "	über 3 Jahre:	12 mg

Tabelle 5

Dosierung der intrathekalen MTX-Applikation gemäß Bleyer

(Bei den obigen Angaben handelt sich es um absolute Mengen)

Beendet wird ein Zyklus durch die Verabfolgung der Leukovorin-"Rescue" als Antidot des Methotrexats 24 Stunden nach Abschluß der MTX-Infusion in einer Einzeldosis von $15 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$ parenteral. Nach weiteren 6 Stunden wird diese Dosis per os wiederholt. Die Dosen werden bei MTX-Toxizitätserscheinungen erhöht. Weitere genauere Anweisungen zur Durchführung und Kontrolle der VCR/MTX-Zyklen sind im Protokoll enthalten (31).

Wenn die Voraussetzungen für einen "Zyklus", wie

- guter Allgemeinzustand des Patienten (keine Mucositis bzw. Dermatitis, subjektives Wohlbefinden);
- Fehlen von Infektzeichen (mindestens 3 Tage Fieberfreiheit nach durchgemachtem Infekt);
- normale Harnstoff- (unter 7 mmol/l) und Kreatinin- (unter 60 µmol/l) bzw. Kreatinin-Clearance-Werte (über $1,4 \text{ ml/sec.}$);
- Leukozyten über $2.000/\text{mm}^3$,
Thrombozyten über $100.000/\text{mm}^3$

nicht gegeben sind, kann der Therapeut den Zyklus zeitlich verschieben. Im Bedarfsfalle ist dem gegenüber einer Dosisreduzierung pro Einzelstoß der Vorzug zu geben.

bb) Durchführung der 2. Phase

Wie bereits erläutert, waren bei der Durchführung der 2. Chemotherapiephase Abweichungen bei der zeitlichen Applikation der Zytostatika und ihrer Dosierung zu erwarten.

- Zeitliche Applikation

Der für den 15. Therapietag vorgesehene

1. MTX/VCR-Zyklus wurde

bei 28 Patienten am 13. bis 17. Therapietag;

" 4 " " 10. " 12. " ;

" 2 " " 18. und 19. " ;

" 2 " " 1. " ;

" 1 " " 7. " ;

" 1 " " 31. "

verabreicht.

Bei den nachfolgenden Zyklen (2.-6. MTX/VCR-Zyklus) wurden

bei 16 Patienten keine weiteren zeitlichen
Verschiebungen vorgenommen,
" 19 " ein Zyklus um eine Woche
oder mehr,

" 2 " zwei Zyklen,

" 1 " drei Zyklen

verschoben.

Die 2. Chemotherapiephase wurde mit dem letzten
MTX/VCR-Zyklus

bei 29 Patienten am 50. bis 64. Therapietag;

" 7 " " 64. " 71. " ;

" 2 " " 84. " 88. "

beendet; somit wurde nur bei 2 Patienten die als maximal angegebene Dauer der Chemotherapie von 10 Wochen überschritten. Ein Patient wurde noch während der Radiotherapie mit VM 26 und MTX intrathekal weiterbehandelt.

- Dosierung

Die folgende Aufstellung gibt an, wie viele von den vorgesehenen 6 MTX/VCR-Zyklen verabreicht wurden:

bei 27 Patienten:	6 Zyklen
" 2 " :	5 "
" 3 " :	4 "
" 3 " :	3 "
" 2 " :	2 "

Ein Patient erhielt insgesamt 8 Zyklen, da man mit der anschließenden Radiotherapie bis zum Alter von 9 Monaten warten wollte, um keine unnötige Gefahr eines bestrahlungsbedingten Hirnschadens einzugehen.

Hier sind jedoch zwei Patienten mit einmal 3 und einmal 2 Zyklen enthalten, die während der Hauptchemotherapiephase verstorben sind (vgl. unten).

Neben den genannten Zyklusausfällen wurden bei der systemischen Gabe von Methothrexat dreimal Dosisreduzierungen vorgenommen.

Dabei wurden bei je einem Patienten:

- einmal die Dosis halbiert
- in allen Zyklen nur $370 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$ pro Einzelgabe verabreicht
- einmal die volle Dosis, einmal nur $30 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$ verabreicht und viermal MTX i.v. ausgelassen

Bei 34 Patienten wurde das systemische Methotrexat sicher nicht reduziert, und bei einem war wegen fehlenden Körpermaßangaben keine sichere Aussage zur Dosierung möglich.

Die Dosierung des intrathekalen Methotrexats richtete sich bei 26 Patienten protokollgemäß nach Bleyer (3), während bei 12 Patienten nach diesem Kriterium zu niedrige Dosen angewandt wurden. (zur Durchführung der Chemotherapie vgl. Tabelle 7)

bc) Nebenwirkungen

Die folgende Aufstellung vermittelt eine Übersicht über die Art und Häufigkeit beobachteter Therapiekomplicationen:

<u>Therapiekomplicationen</u> <u>nach klinischem Befund</u>	<u>aufgetreten</u> <u>bei</u>
Übelkeit und Erbrechen	19 Patienten
Appetitlosigkeit	4 "
Soor	7 "
Stomatitis	27 "
Nasenbluten	1 "
Durchblutungsstörungen der Füße	1 "
Beinvenenthrombose	1 "
Reflexausfälle:	
MER	1 "
ASR/PSR	1 "

<u>Therapiekomplicationen</u> <u>nach klinischem Befund</u>	<u>aufgetreten</u> <u>bei</u>
Ataxie	4 Patienten
Schwindel	1 "
Tremor	2 "
Neuropathie der unteren Extremitäten	2 "
Wurzelreizsyndrom	1 "
Obstipation und Meteorismus	2 "
Schmerzen:	
Hals	1 "
Kopf	7 "
Bauch	2 "
Rücken	1 "
Verdacht auf Enzephalopathie	3 "
Krampfanfälle:	
Grand-mal	2 "
Milzvergrößerung	1 "
Lebervergrößerung	2 "
Sklerenikterus	2 "
Dermatitiden:	
Exanthem am Bauch	3 "
" im Gesicht	1 "
" an Armen, Beinen oder Genitalen	3 "
" generalisiert	1 "
Ulcera an Händen und Füßen	1 "
Pusteln im Nacken und an der Hand	1 "
Akne	2 "
Zoster (nasolabial)	3 "

<u>Therapiekomplicationen</u> <u>nach klinischem Befund</u>	<u>aufgetreten</u> <u>bei</u>
Cushing - Syndrom	3 Patienten
Apathie und Verwirrtheit	1 "
Hypertensionskrise	1 " mit VM 26)
Infekte:	
Gastroenteritis bzw. Gastritis	2 "
Infekt der oberen Luftwege	2 "
Harnwegsinfekt	1 "
Mononucleosis infectiosa	1 "
Fieber	13 "

<u>Therapiekomplicationen</u> <u>nach laborchemischem Befund</u>	<u>aufgetreten</u> <u>bei</u>
Leukopenie (unter 2.000)	9 Patienten
Thrombopenie (" 100.000)	5 "
" (" 50.000)	4 "
Anämie	2 "
Bilirubinanstieg	1 "
Transaminasenanstieg (GOT, GPT)	18 "
γ-Gt - Anstieg	8 "
LDH - "	3 "
AP - "	2 "
Kreatininanstieg	1 "

Tabelle 6

Therapiekomplicationen, die während der Hauptchemotherapie aufgetreten sind.

Es wird deutlich, daß diese große Zahl verschiedenster Symptome eine genaue Zuordnung zu ihrer Ursache schwierig macht, zumal hier zwei zytostatische Medikamente miteinander

"konkurrieren" und nach wie vor die Folgen der Grunderkrankung und ihrer operativen Behandlung im Hintergrund stehen. Wenn man sich dennoch zu einer ungefähren Zuordnung entschließt, wären neurologische Erscheinungen, wie Reflexausfälle, cerebellare Symptome, Muskelschmerzen, Parästhesien und möglicherweise cerebrale Krampfanfälle als Nebenwirkungen des Vincristins beziehungsweise als Folgen der Grunderkrankung zu werten, während Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Myelosuppression, Hepato- und Nephrotoxizität sowie die Dermatitis dem Methotrexat zuzuschreiben wären. Das mögliche Nebenwirkungsspektrum der intrathekalen Instillation von MTX mit den akuten Symptomen der chemischen Arachnoiditis, wie Kopfschmerzen, Nackensteife, Erbrechen, Fieber und, subakut, Bewegungsstörungen, Paraplegien, cerebellare Dysfunktionen und Krämpfen überschneidet sich zum Teil mit dem des Vincristins (2,43). Das Cushing-Syndrom ist eine Folge der Hirnrödemprophylaxe mit Dexamethason.

Da bei dieser Aufzählung auch keine Angaben zur jeweiligen Schwere und Dauer der Symptomatik gemacht werden können, seien hier die subjektiven Beurteilungen der behandelnden Ärzte nachgefügt. Demnach vertrugen 4 Patienten die Chemotherapie "sehr gut", 22 Patienten "gut" und 2 Patienten zeigten "schwerere Nebenwirkungen". Die restlichen Patienten wurden nicht auf diese Weise beurteilt.

Seite 40 bis Seite 42 :

Tabelle 7

Durchführung der Hauptchemotherapiephase.

PROCARBAZINTHERAPIE				MTX / VCR - THERAPIE zeitliche Abweichung der Zyklen vom Protokolltermin in Tagen (-)=vorgezogen (+)=verzögert							MTX / VCR - Therapie Dosierung				WICHTIGE THERAPIE- KOMPLIKATIONEN
Patient Nummer	Beginn der Therapie in Tagen nach OP	Dauer der Therapie in Tagen	Tagesdosis in % der Protokolldosis	1. Zyklus Abweichung vom 15.Tag	2. Zyklus Abweichung vom 22.Tag	3. Zyklus Abweichung vom 29.Tag	4. Zyklus Abweichung vom 43.Tag	5. Zyklus Abweichung vom 50.Tag	6. Zyklus Abweichung vom 57.Tag	Ende der Therapie in Tagen nach OP	VCR-Zykldosis in % der Protokolldosis	MTX i.v. Zykldosis in % der Protokolldosis	MTX i.t. Zykldosis in % der Dosis nach Bleyer	Summe der Zyklen	
1	17	15	89	- 14	- 14	- 14	0	0	0	32	100	99	100	3	Tod an Sepsis
2	5	15	95	+ 1	+ 1	+ 7	+ 7	+ 7	+ 7	69	104	105	92	6	Erbrechen, Hepatopathie
3	17	13	109	+ 2	+ 2	+ 3	+ 3	+ 3	+ 3	76	101	108	75	6	Erbrechen, Hepatopathie Exanthem
4	20	14	86	- 1	- 1	+ 6	- 2	0	0	77	103	103	100	6	Kopfschmerz, Stomatitis, Zoster, Leukopenie
5	17	14	107	+ 1	+ 10	+ 10	+ 10	+ 10	+ 14	88	95	100	58	6	Stomatitis, Leuko- und Thrombopenie, Ataxie
6	13	14	112	0	0	0	0	0	0	70	105	111	83	6	Stomatitis, Exanthem, Hepatopathie
7	18	15	94	0	+ 2	+ 2	0	0	0	75	100	100	67	6	Stomatitis, Soor, Kopfschmerz Leukopenie, Hepatopathie
8	8	14	100	0	0	0	+ 3	+ 3	+ 2	67	5 x 100	100	83	6	Cushing-Syndrom (Dexamethason)
9	20	13	100	0	+ 6	+ 6	+ 1	0	0	64	100	95	50	4	Stomatitis, Anämie Hepatopathie
10	3	18	100	+ 4	+ 6	+ 11	+ 11	+ 11	+ 11	71	98	100	83	6	Stomatitis, Fieber, Leukopenie, Cushing

11	10	14	105	0	+ 3	+ 9	+ 3	+ 7	+ 14	81	103	103	54	6	Erbrechen
12	14	14	91	0	0	0	0	0	0	71	97	100	100	6	Hals- und Bauchschmerzen
13	5	13	100	- 4	- 4	- 2	- 9	+ 3	+ 4	120	107	103	100	8	Hepatopathie, Thrombopenie, fieberhafter Infekt
14	14	14	114	+ 1	+ 1	+ 8	+ 12	+ 13	+ 14	85	101	106	100	6	Erbrechen, Appetitlosigkeit
15	16	14	111	+ 16	+ 18	+ 17	+ 18	+ 31	+ 31	104	96	100	71	6	Erbrechen, Hepatopathie, Fieber
16	13	15	83	- 8	- 1	- 1	- 6	- 6	- 6	64	100	100	100	6	Erbrechen, Stomatitis, Herpes lab.
17	5	11	91	- 5	- 4	- 5	- 2	- 2	- 2	60	100	97	100	6	Erbrechen, Soor, Thrombopenie
18	25	14	100	- 14	- 14	- 14	- 16	- 16	- 16	66	120	120	100	6	Erbrechen, Hepatopathie
19	4	6	100	- 3	+ 7	+ 7	0	0	0	61	100	102	100	6	Erbrechen, Stomatitis, Durchblutungsstörungen an Extrem.
20	13	13		+ 1	0	0	0	- 3	0	60	100	100	100	2	Tod durch Zytostatikaezephalopathie
21	17	14	96	+ 1	0	+ 14	+ 13	+ 18	+ 27	101	103	103	100	6	Stomatitis, Leukopenie, Hepatopathie, sept. Fieber
22	10	14	107	0	0	+ 7	+ 7	+ 7	+ 8	75	109	111	57	6	Stomatitis, Hepatopathie
23	11	14	86	0	+ 7	+ 12	+ 12	+ 16	+ 19	87	100	100	100	6	Stomatitis, Hepatopathie, Dermatitis an Extr., Cushing
24	19	17	100	+ 1	+ 1	+ 12	0	0	0	60	100	100	100	3	Stomatitis, Exanthem, Akne
25	11	13	114	- 2	+ 1	+ 1	+ 4	+ 4	+ 4	72	111	109	100	6	Stomatitis, Exanthem, Leber- u. Milzvergr., Thrombopenie
26	6	14	120	+ 1	+ 2	+ 2	+ 2	+ 2	+ 2	65	117	115	100	6	Erbrechen, Kopf- und Bauchschmerzen, Stomatitis

PROCARBAZINTHERAPIE				MTX / VCR - THERAPIE zeitliche Abweichung der Zyklen vom Protokolltermin in Tagen							MTX/VCR - THERAPIE Dosierung				WICHTIGE THERAPIE- KOMPLIKATIONEN
Patient Nr.	Beginn der Th. in Tagen	Dauer der Th. in Tagen	Tagesdosis in %	1. Zyklus	2. Zyklus	3. Zyklus	4. Zyklus	5. Zyklus	6. Zyklus	Ende der Th.	VCR - Dosis in %	MTX iv. Dosis in %	MTX it. Dosis in %	Summe d. Zyklen	
27	25	15	91	+ 1	+ 6	+ 6	(VN 26) Ø	(VN 26) Ø	Ø (VN 26)	60	73	74	100	3	Stomatitis, Hepatopathie
28	30	14	114	+ 3	+ 3	+ 4	+ 1	Ø	Ø	74	113	3 x 114 1 x 57	100	4	Stomatitis, leichte Neuro- pathie d. unt. Extremitäten
29	15	15	93	0	+ 4	+ 5	+ 8	+ 8	+ 8	80	99	99	100	6	Stomatitis, Pharyngitis, Hepatopathie
30	17	14	89	0	+ 3	+ 3	+ 6	+ 7	+ 10	84	100	97	100	6	Grand mal, Stomatitis, sept. Fieber, Verd.a. Enzephalopathie
31	13	13	103	- 1	- 1	+ 5	- 2	- 2	- 2	68	100	99	100	6	Stomatitis, Erbrechen, Herpes labialis, Thrombopenie
32	10	14	100	0	+ 5	+ 6	+ 4	+ 4	Ø	64	100	100	100	5	Stomatitis, Fieber, Soor, Thrombopenie
33	13	14	106	- 1	Ø	0	- 1	- 1	Ø	70	100	100	100	5	Exanthem, Stomatitis, Fieber, leichte Hepatopathie
34	12	13	109	- 1	+ 4	+ 7	0	0	0	70	6 x 94 1 x 6	1 x 99 1 x 6	6 x 83	2	Sept. Fieber, Exanthem, Hautulcerationen, Anämie
35	27	15	100	0	0	+ 3	- 3	Ø	Ø	67	100	100	100	4	Stomatitis, Sklerenikterus, Obstipation, Erbrechen
36	12	14	120	0	0	+ 3	0	0	0	69	115	115	100	6	Fieber, Meteorismus, Bein- parese, Obstipation
37	10	10	100	- 4	0	0	- 4	- 4	- 4	63	98	93	100	6	Erbrechen, Fieber
38	16	16	96	+ 2	+ 3	+ 6	+ 5	+ 5	+ 5	78	92	102	100	6	Grand mal, Beinvenenthrombose Verd. a. Enzephalopathie

c) Die Erhaltungskemotherapie mit Vincristin und CCNU

ca) Patientenkollektiv und Richtlinien des Protokolls

Aus unserem Gesamtkollektiv wurden nach der Durchführung der Radiotherapie 14 Patienten für den Therapiearm M_1 (mit Erhaltungskemotherapie) randomisiert. Ein Patient ist jedoch vorzeitig an einem Rezidiv gestorben. Das restliche Kollektiv setzte sich aus 6 Knaben und 7 Mädchen im Alter zwischen 3 1/2 und 14 Jahren zusammen.

Die Erhaltungskemotherapie beginnt nach einer Erholungsphase von 4 Wochen nach der ZNS - Bestrahlung am 148. Tag der Therapie. Sie besteht aus 4 Zyklen in 3-wöchigen Abständen. Ein "Zyklus" beginnt mit der Gabe von 100 mg/m^2 KO CCNU per os und $1,5 \text{ mg/m}^2$ KO Vincristin i.v. und wird mit der gleichen Dosis Vincristin 7 Tage und 14 Tage später fortgesetzt.

Voraussetzung für den Beginn eines Zyklus ist, daß die Leukozytenwerte über $3.500/\text{mm}^3$, die Thrombozytenwerte über $100.000/\text{mm}^3$ liegen und die Vincristin-Toxizitätsercheinungen nicht über Abschwächung der Sehnenreflexe, Parästhesien und Obstipation hinausgehen.

Halbiert wird die CCNU-Dosis bei Leukozytenzahlen zwischen 2.000 und $3.500/\text{mm}^3$ und/

oder Thrombozytenzahlen zwischen 50.000 und $100.000/\text{mm}^3$; bei den entsprechenden Werten unter $2.000/\text{mm}^3$ und/oder unter $50.000/\text{mm}^3$ wird mit dem CCNU ausgesetzt.

cb) Durchführung der Erhaltungstherapie

- Zeitliche Applikation

Die Therapie wurde

bei 6 Patienten am 141. bis 155. Tag,

" 4 " " 164., 166., 177. und 197. Tag,

" 3 " " 123., 126. und 135. Tag

begonnen.

Die einzelnen Zyklen begannen mit folgenden zeitlichen Verschiebungen:

1. Zyklus: Zeitliche Verschiebungen sind identisch mit dem Beginn der Erhaltungstherapie (vgl. oben)
2. Zyklus: Sechsmal um 1 - 3 Wochen gegenüber vorhergehendem Zyklus verzögert
3. Zyklus: Dreimal um 1 - 2 Wochen gegenüber vorhergehendem Zyklus verzögert
4. Zyklus: Einmal um 98 Tage gegenüber vorhergehendem Zyklus verzögert

Auch innerhalb der einzelnen Zyklen waren manchmal zeitliche Verschiebungen notwendig. So wurde bei 2 Patienten im 1. Zyklus die 2. und folglich auch die 3. VCR-Gabe um

17 Tage verspätet appliziert. Im 3. Zyklus verlängerte sich bei einem weiteren Patienten das Intervall zwischen der 1. und 2. VCR-Gabe um 35 Tage.

Diese Unregelmäßigkeiten sind mit Komplikationen, die während der Erhaltungstherapie aufgetreten sind im engen Zusammenhang zu sehen (vgl. Tabelle 8).

Bei 2 Patienten ging die Verabreichung des 4. Zyklus und bei einem Patienten die Verabreichung des 3. und 4. Zyklus aus den Akten nicht hervor. Eine Patientin erhielt insgesamt 8 Zyklen. Es handelte sich dabei um eine Pilotpatientin der Studie, bei der wegen der Größe des Tumors nur eine Biopsie möglich gewesen war. In diesem Fall konnte eine Vollremission erzielt werden.

- Dosierung

Die folgende Aufstellung gibt einen Überblick über die Verteilung der Dosisreduzierungen.

Es wurden

bei 4 Patienten	keine bzw. nur leichte Dosisreduzierungen von CCNU und VCR,
-----------------	---

bei 4 Patienten	Dosisreduzierungen vorwiegend bei CCNU,
-----------------	---

bei 2 Patienten	Dosisreduzierungen nur bei VCR,
-----------------	---------------------------------

bei 1 Patient	Dosisreduzierungen bei CCNU und VCR
---------------	-------------------------------------

vorgenommen.

Ein Patient erhielt VM 26 (120 mg/m²KO) statt Vincristin, da hier schon während der Hauptchemotherapie erste Anzeichen eines Rezidivs in Form von nachgewiesenen Tumorzellen im Liquor aufgetreten waren.

cc) Nebenwirkungen

Die folgende Aufstellung vermittelt eine Übersicht über die Art und Häufigkeit beobachteter Therapiekomplicationen:

Therapiekomplicationen <u>nach klinischem Befund</u>	aufgetreten <u>bei</u>
Übelkeit und Erbrechen	6 Patienten
Appetitlosigkeit	7 "
Stomatitis	2 " (1mal mit Soor)
Reflexausfälle:	
alle Muskeleigenreflexe	2 "
isoliert ASR/PSR	2 "
isoliert ASR	1 "
Ataxie	3 "
Schwindel	2 "
Dysdiadochokinese u. Intentionstremor	1 "
Bauchschmerzen	2 "
Kopfschmerzen	3 "
Kopf-, Kaumuskel- u. Beinschmerzen	1 "
Infekte:	
der oberen Luftwege	3 "
der Harnwege	1 "
Sinusitis maxillaris	1 "
Fieber	3 "

<u>Therapiekomplicationen</u> <u>nach klinischem Befund</u>	<u>aufgetreten</u> <u>bei</u>
Zoster	2 Patienten
Psychische Auffälligkeiten:	
starker Stimmungswechsel	1 "
Müdigkeit	2 "
Apathie	1 "
Leber- und Milzvergrößerung	1 "
Keine Nebenwirkungen erwähnt	2 "
 <u>Therapiekomplicationen</u> <u>nach laborchemischen Befund</u>	 <u>aufgetreten</u> <u>bei</u>
Leukopenie (unter 2.000)	9 Patienten
Thrombopenie (unter 100.000)	2 "
" (" 50.000)	5 "
Hb-Abfall (Blässe)	4 "

Tabelle 8

Therapiekomplicationen die während der
Erhaltungskemotherapie aufgetreten sind.

Neben dem harmloseren Erbrechen und der Übelkeit, welche meist kurz nach der Einnahme auftreten, wird in der Literatur als Nebenwirkung des CCNU die starke Myelotoxizität hervorgehoben (2,43). Die Nebenwirkungen des VCR sind bereits erwähnt worden. Auch hier sind jedoch Therapieeffekte und Krankheitsfolgen nicht leicht voneinander trennbar.

Tabelle 9 Durchführung der Erhaltungskemotherapie

Patient Nummer	1. Zyklus			2. Zyklus			3. Zyklus		
	Beginn: Abweichung vom 148. Tag in Tagen	Dosierung		Verschiebung gegenüber Vorzyklus	Dosierung		Verschiebung gegenüber Vorzyklus	Dosierung	
		CCNU	VCR		CCNU	VCR		CCNU	VCR
		in % der Solldosis			in % der Solldosis			in % der Solldosis	
2	+ 18	100	100	0	75	100	0	100	100
7	+ 6	100	100	+ 14	100	100	+ 14	100	100
* 7	0	50	66	0	50	100	0	50	100
10	- 4	50	100	0	50	66	0	50	100
11	0	100	100	0	100	100	0	100	100
21	0	100	100	0	0	100	0	100	100
22	+ 16	50	100	+ 10	50	100	0	50	100
24	- 22	100	100	+ 14	33	80	0	33	80
26	+ 29	100	100	+ 21	100	100	0	0	0
27	- 25	75	(VM 26)	+ 19	50	(VM 26)	+ 12	25	(VM 26)
28	- 13	100	66	0	150	45	0	100	100
31	- 1	100	66	+ 7	100	100	0	100	100
33	+ 49	100	66	0	100	66	+ 35	100	100
35	- 4	80	100	0	80	100	0	80	100

(+) = um x Tage verzögert (-) = um x Tage vorgezogen

* Patient erhielt 8 Zyklen (Zyklus 5 - 8)

Patient Nummer	4. Zyklus			Ende: Abweichung vom 288. Tag in Tagen	WICHTIGE THERAPIE- KOMPLIKATIONEN
	Verschiebung gegenüber Vorzyklus	Dosierung			
		CCNU	VCR		
2	+ 98	100	100	+ 102	keine Angaben
7	0	100	100		fieberhafte Infekte, Leuko-u. Thrombopenie
* 7	0	100	66	+ 230	Fieber, Thrombopenie, Bauchschmerzen
10	0	100	100	- 4	Leukopenie, Anämie, Übelkeit
11	Ø	Ø	Ø	- 39	Erbrechen, Gangataxie, Ausfall der MER
21	0	Ø	100	0	Stomatitis, Leuko- u. Thrombopenie, Anämie, Leber- u. Milzvergrößerung
22	0	50	100	+ 30	keine Angaben
24	0	33	80	- 8	Erbrechen, Thrombo- u. Leukopenie, Ataxie, Ausfall der PSR u. ASR
26	Ø	Ø	Ø	- 30	Leukopenie, Schwindel, Appetitlosigkeit, Ausfall der MER
27	0	50	(VM 26)	+ 8	Appetitlosigkeit, Apathie, Leuko- u. Thrombopenie
28	Ø	Ø	Ø	- 20	Fieber, Kopfschmerz, Leukopenie
31	0	100	100	+ 6	Erbrechen, Schwindel, Thrombo- u. Leukopenie, Ausfall der ASR u. PSR
33	0	100	100	+ 84	Erbrechen, Sinusitis, Anämie, Thrombopenie
35	0	80	100	- 4	Erbrechen, Kopfschmerz, Fieber

6. Todesfälle

Die Studie hat zwei therapiebedingte Todesfälle zu beklagen:

Fall 1:

Bei einem 12-jährigen Knaben wurde im post-operativen Verlauf zur Gabe von Nahrung und Medikamenten ein zentraler Venenkatheter gelegt. Nach einer Katheterinfektion mit *Candida albicans* drei Wochen später starb der Junge an den Folgen eines septischen Schocks.

Fall 2:

Ein 12-jähriger Knabe entwickelte nach dem zweiten MTX/VCR - Zyklus eine wohl methotrexatbedingte Enzephalopathie, an deren Folgen er starb. Schon bei der ersten Gabe hatte sich eine Verschlechterung in Form von Kreuzschmerzen und später einsetzender Bewußtseinstrübung eingestellt, die aber mit einer Dysfunktion des ventrikuloperitonealen Shunts in Verbindung gebracht wurde.

7. Radiotherapie

a) Richtlinien des Protokolls

Mit der Radiotherapie sollte spätestens 10 Wochen nach der Operation begonnen werden, die vorangehende Chemotherapiephase ist dabei gegebenenfalls zu kürzen. Es wird das gesamte ZNS bestrahlt, die Dosis für die einzelnen Abschnitte kann der nachstehenden Tabelle entnommen werden. Dabei bleibt die Dosis im Bereich der hinteren Schädelgrube im Vergleich zu bisher üblicher Bestrahlung unverändert, da dies nach heutigen Erfahrungen für die Heilung des Medulloblastoms am wichtigsten zu sein scheint, während sie im übrigen ZNS unter Berücksichtigung der vorangegangenen Chemotherapie etwas gesenkt wurde. Man erhofft sich hiervon eine Milderung der Nebenwirkungen der Strahlentherapie.

		hintere Schädelgrube		übriges Gehirn		Spinalkanal	
		rad	gy	rad	gy	rad	gy
Basisdosen (bei Befall von lediglich Kleinhirnwurm und/oder -hemisphären)	Alter unter 3 Jahren	4.500	45	2.500	25	2.500	25
	Alter über 3 Jahren	5.000	50	3.000	30	3.000	30
Zusatzdosen bei Befall von Stamm-/Mittelhirn oder Cervicalkanal		+ 500 + 5					
bei Befall supratentorieller Gehirnabschnitte				+ 500 + 5			
bei Befall des Spinalkanals						+ 500 + 5	

Tabelle 10

Wahl der Bestrahlungsdosis für Abschnitte des ZNS

Die Gesamtdosis wird in Einzeldosen von 150 rad (1,5 gy) fraktioniert, die 5 mal pro Woche verabreicht werden. Nähere Angaben zu der Technik der Bestrahlung sind im Protokoll enthalten.

b) Durchführung der Radiotherapie

Gemäß der Auswertung vom 1.3. 1983 betrug die Zeitspanne zwischen der Operation und dem Beginn der Radiotherapie im Mittelwert 11 Wochen. Bei einem Patienten wurde die Bestrahlung 6 Tage lang und bei einem anderen 5 Tage lang wegen Toxizität unterbrochen. Bei den restlichen 43 Patienten konnte die Radiotherapie grundsätzlich entsprechend dem Protokoll durchgeführt werden.

Bei 24 der hier erfaßten 38 Patienten hat Habermatz (32) die Dosis - Zeitangaben der Bestrahlung mit dem im Protokoll vorgesehenen Fraktionierungsschema verglichen. Als Protokollabweichung wurde angesehen, wenn in der Dosis - Zeitbeziehung von folgenden Streubereichen abgewichen wurde:

1. Bestrahlung der hinteren Schädelgrube:

Gesamtdosis (GD) 50 - 55 gy, Einzeldosis (ED) 1,3 - 1,6 gy und Gesamtbestrahlungszeit (GZ) mehr als 60 Tage.

2. Bestrahlung des Gesamtschädels und des Wirbelkanals:

Gesamtdosis (GD) 30 gy, Einzeldosis (ED) 1,3 - 1,6 gy und Gesamtbestrahlungszeit (GZ) mehr als 40 Tage.

Nachstehende Protokollabweichungen, gegliedert nach ihrer Bedeutung, wurden festgestellt:

1. Ohne Abweichungen 9 Patienten
2. Einfache Abweichungen 10 Patienten
(ED 1,1 gy, 1,9 gy, GZ 88, 117 Tage,
Wirbelkanal: GD 25 gy x 6).
3. Mittelschwere Abweichungen 3 Patienten
(Wirbelkanal: GD 25 gy und ED 1,0 gy
Bestrahlung des ZNS nicht gleichzeitig x 2)
4. Schwere Abweichungen 2 Patienten
(Hintere Schädelgrube: GD 60 gy, ED 1,9 gy
GZ 57 Tage. Schädel: GD 50 gy, ED 1,5 gy,
GZ 57 Tage)

Die Nebenwirkungen waren wie folgt verteilt:

Übelkeit und Erbrechen	6 Patienten
Knochenmarksdepression	5 Patienten
Kopfschmerzen	3 Patienten
Apathiesyndrom	2 Patienten
Leukoenzephalopathie	1 Patient
Beeinträchtigung des gesamten Allgemeinzustandes	1 Patient

8. Diskussion

Die eingangs aufgeführte Fragestellung dieser Arbeit lautete:

1. Inwieweit konnte das Therapieprotokoll eingehalten werden?
2. Waren die Abweichungen aufgrund von Komplikationen zwangsläufig oder auf Fehler des Therapeuten zurückzuführen?
3. Läßt sich zwischen Abweichungen vom Protokoll und den Behandlungsergebnissen ein (positiver oder negativer) Zusammenhang herstellen?

Um diesen Fragen gerecht zu werden, ist es zunächst notwendig, den Begriff "Protokollabweichler" zu definieren. Obwohl das Protokoll klare therapeutische Richtlinien vorgibt, ist es dennoch verständlich, daß bei einem solchen langen und komplizierten Therapieregime in fast allen Fällen kleinere Abweichungen unvermeidlich bleiben. Auch bestehen bislang keine Erkenntnisse darüber, wie groß die Abweichungen sein müssen, um sich auf das Ergebnis der Therapie auszuwirken. Ferner darf nicht unberücksichtigt bleiben, daß sich im Hinblick auf die Prognose zu dem Risikofaktor "Protokollabweichung" auch andere Risikofaktoren gesellen, von welchen die Ausdehnung und der Resektionsgrad des Tumors der wichtigste zu sein scheint (vgl. oben).

Die Grenze, an der die Protokollabweichung beginnt, ist folglich weitgehend willkürlich zu ziehen, und daher wird sich hier dieser Begriff nur auf Patienten erstrecken, die im Vergleich zum Gesamtkollektiv besonders starke dosisbedingte oder zeitbedingte Abweichungen aufweisen.

Da in der ersten Phase der Hauptchemotherapie nur kleine Unregelmäßigkeiten aufgetreten sind, kann man hier in keinem Fall von Protokollabweichung sprechen. In der zweiten Phase sind Abweichungen von der Dosis und vom zeitlichen Schema zu verzeichnen:

Relativ große Dosisabweichungen wurden bei 5 Patienten (bzw. 14 %) vorgenommen. Sie erhielten nicht mehr als 4 MTX/VCR - Zyklen und in einigen Fällen wurde zusätzlich innerhalb der einzelnen Zyklen die Dosis reduziert. (Vgl. Tabelle 6, Patienten Nr. 9, 24, 28, 34, 35)

Leichtere Dosisabweichungen wurden bei weiteren 2 Patienten (5,5 %) vorgenommen die nur 5 vollständige Zyklen erhalten haben. (Vgl. Tabelle 6, Patienten Nr. 32, 33)

Zeitliche Abweichungen wurden insbesondere bei 2 Patienten (bzw. 5,5 %) vorgenommen, bei denen sich die Hauptchemotherapiephase bedeutend in die Länge gezogen hat. (Ende ca. 15 Wochen nach OP, vgl. Tabelle 6, Pat. Nr. 15, 21)

Die Gründe für die Protokollabweichungen in der 2. Phase der Hauptchemotherapie bei den neun genannten Patienten waren folgendermaßen verteilt:

- Patient Nr.9: Schwere Stomatitis, Hepatopathie
" " 15: Hirndruckzeichen
" " 21: hochfieberhaftes, septisches Krankheitsbild unklarer Genese nach VCR/MTX-Gabe, Terminprobleme wegen Osterfeiertagen
" " 24: schwere Stomatitis, hochrotes Gesichtsexanthem
" " 28: postoperative Probleme, Infekt der oberen Luftwege
" " 32: Fieber unklarer Genese
" " 33: Infekt der oberen Luftwege, Exanthem
" " 34: Hautulcerationen, generalisiertes Exanthem, hohes Fieber
" " 35: postoperative Probleme

Es wird deutlich, daß es in der Regel krankheits-bzw. therapiebedingte Komplikationen waren, die den Therapeuten zu Änderungen des Therapieplans gezwungen haben und daß in einem gewissen Prozentsatz mit Protokollabweichungen auch weiterhin gerechnet werden muß.

Bei 25 Patienten (bzw. 69,5 %) konnte die Hauptchemotherapie nach den hier aufgestellten Kriterien plangemäß eingehalten werden.

Gesondert betrachtet werden muß die intrathekale Applikation von Methotrexat, da sich die verschiedenen Therapeuten hierbei dem Anschein nach nicht nach einem einheitlichen Dosierungsprinzip gerichtet haben. Der vom Protokoll vorgeschriebene Dosierungsvorschlag nach Bleyer (3) wurde in nur 68 % der Fälle befolgt.

Bei 2 Patienten (Patienten Nr. 13, 27) wurde das Therapieregime bewußt modifiziert:

Im ersten Fall wurde bei einem halbjährigen Säugling die Hauptchemotherapie um zwei MTX i.v./ MTX i.t. Blöcke und drei kombinierte VM - 26 und Cytosin / Arabinosid - Gaben im wöchentlichen Wechsel verlängert, um mit der Strahlentherapie wegen der Unreife des Gehirns erst im 9. Lebensmonat zu beginnen.

Im zweiten Fall wurden nach dem 3. MTX/VCR-Zyklus Tumorzellen im Liquor entdeckt, und daher die Chemotherapie auf VM 26 und MTX i.t. umgestellt. Gleichzeitig begann man mit der Radiotherapie. Weitere Tumorzellen konnten daraufhin nicht mehr nachgewiesen werden.

Die Erhaltungskemotherapie verlief in keinem Falle völlig ohne Verzögerungen und/oder Dosisreduzierungen (näheres vgl. oben im Text und Tabelle 7). Die Abweichungen lagen bei 8 Patienten im engen Zusammenhang mit den in Tabelle 7 aufgeführten Therapiekomplicationen, während bei 5 Patienten dieser Zusammenhang nicht eindeutig zu klären war, da sich in den betroffenen Ambulanzakten keine Angaben hierzu gefunden haben. Dies kann möglicherweise mit der ambulanten Behandlung erklärt werden, die naturgemäß nicht die gleiche engmaschige Kontrolle des Patienten erlaubt, wie die stationäre Behandlung.

In diesem Zusammenhang sei noch auf die beiden bewußt modifizierten Erhaltungskemotherapien, die an früherer Stelle bereits diskutiert wurden, hingewiesen.

Damit die prognostische Bedeutung der Protokollabweichungen beurteilt werden kann, sollte eine Vermischung mit den wichtigsten prognostischen Faktoren, der Tumorausdehnung bei Diagnosestellung und dem Ausmaß der chirurgischen Resezierbarkeit, vermieden werden. In Anlehnung an die Ergebnisse der großen kooperativen Studien (vgl. oben) wird unser Kollektiv daher in eine Gruppe mit niedrigen Rezidivrisiko (low risk), d.h. Patienten mit makroskopisch weit-

gehend gelungener Tumorresektion und ohne Nachweis von Metastasen und eine Gruppe mit hohem Rezidivrisiko ("high risk"), d.h. Patienten, bei denen größere Tumorreste belassen werden mußten (in erster Linie bei Stammhirn- oder Mittelhirnbefall) oder bei denen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Metastasen nachweisbar waren, geteilt. Aus der Tabelle 4 ist ersichtlich, daß sich das Kollektiv aus 17 "low risk" - Patienten (Patient Nr.: 1,3,4,14,17,21,22,24,26,27,28, 29,30,31,32,33,36) und aus 19 "high risk"- Patienten (Patient Nr.: 2,5,6,7,8,9,10,11,12, 13,15,18,19,20,23,25,34,37,38) zusammensetzt. Bei einem Patienten war diese Zuordnung unklar (Pat.Nr.: 16) und bei einem anderen waren keine Angaben enthalten (Pat.Nr.: 35). Von den 9 Protokollabweichlern gehören 5 Patienten (Pat.Nr.: 21,24,28,32,33) zur Gruppe mit niedrigem Rezidivrisiko und drei (Pat.Nr.: 9,15,34) zur Gruppe mit hohem Rezidivrisiko. Bei einem Patienten (Nr. 35) war keine Zuordnung möglich. Die folgende Tabelle (Tab.Nr. 11) stellt die Ergebnisse der Nachbeobachtung unseres Kollektivs dar.

Pat. Nr.	Ge- schlecht	Alter bei Diagnose	Operations- datum	Rezidiv- datum	Todes- datum	rezidivfrei lebend
1	m	13	04.11.79	-	14.01.80	-
2	m	14	25.01.80	22.06.81	?	-
3	m	9	30.01.80	29.09.80	25.12.80	-
4	m	14	01.02.80	-	-	01.03.84
5	m	4	08.02.80	-	-	01.03.84
6	w	7	20.02.80	-	-	01.03.84
7	w	5	14.03.80	31.08.82	12.11.82	-
8	w	8	11.04.80	26.01.84	-	-
9	w	2	26.03.80	10.09.80	03.10.80	-
10	w	6	09.06.80	01.10.81	14.01.82	-
11	m	3	16.06.80	04.12.81	28.02.82	-
12	m	10	16.07.80	07.01.82	15.10.82	-
13	m	1/2	04.08.80	?	?	?
14	w	4	31.07.80	-	-	01.03.84
15	m	7	26.09.80	-	-	01.03.84
16	m	11	02.10.80	-	-	01.03.84
17	m	12	28.11.80	-	-	01.03.84
18	w	3	19.11.80	26.06.81	21.07.81	-
19	w	13	11.12.80	-	-	01.03.84
19	m	12	18.12.80	-	10.04.81	-
21	w	5	12.01.81	-	-	01.03.84
22	w	4	21.11.80	-	-	01.03.84
23	m	10	16.01.81	-	-	01.03.84

24	w	10	13.02.81	-	-	01.03.84
25	w	12	30.03.81	14.05.82	01.01.83	-
26	w	11	06.04.81	15.01.84	-	-
27	m	13	16.01.81	-	-	01.03.84
28	m	10	30.03.81	09.03.82	11.05.82	-
29	w	13	25.03.81	26.04.83	-	-
30	m	10	21.07.81	-	-	01.03.84
31	w	14	19.06.81	-	-	01.03.84
32	m	2	29.06.81	-	-	01.03.84
33	m	6	10.06.81	-	-	01.03.84
34	m	8	03.09.81	-	-	01.04.83
35	m	9	17.03.81	-	-	01.03.84
36	m	13	02.09.81	-	-	01.03.84
37	m	14	02.10.81	-	-	01.03.84
38	w	13	03.04.81	-	-	01.03.84

Tabelle 11:

Einzelaufstellung der Überlebenszeiten der hier ausgewerteten 38 Patienten, Stand 01.03.84.

Die Ergebnisse der Nachbeobachtung sind zusammenfassend in der folgenden Life-table-Analyse (Abb.5) festgehalten.

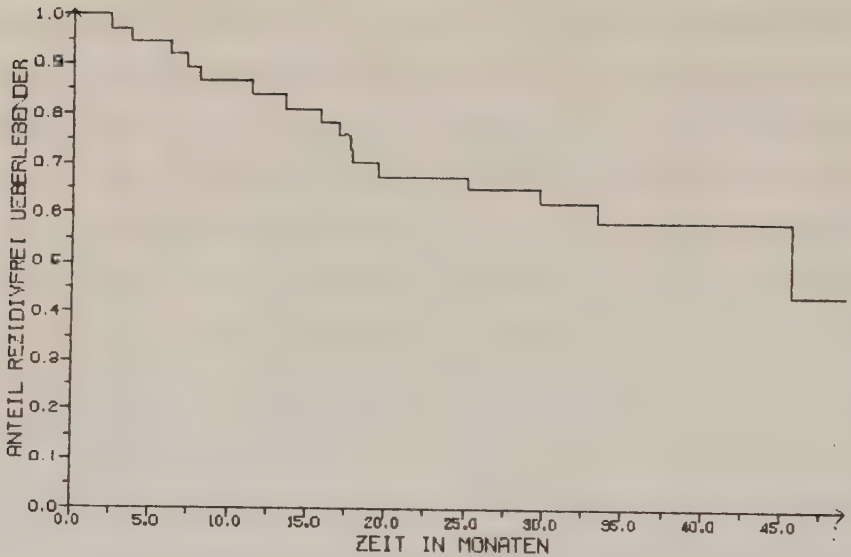


Abb. 5:
Life-table-Analyse der hier ausgewerteten 38
Patienten

Im Kollektiv der 9 Protokollabweichler haben 2 Patienten ein Rezidiv erlitten. Ein statistischer Vergleich mit dem Gesamtkollektiv erscheint jedoch aufgrund der kleinen Fallzahl nicht sinnvoll.

9. Zusammenfassung

Das Medulloblastom im Kindesalter, ein schnellwachsender embryonaler Tumor der hinteren Schädelgrube, bleibt trotz weiter Fortschritte der chirurgischen und radiologischen Therapie eine Erkrankung mit sehr ernster Prognose.

Die derzeitigen Überlebensraten nach der Therapie dieses Tumors belaufen sich auf etwa 40 - 50 % nach 5 Jahren.

Neben den Studien anderer Therapiegruppen, die mit Hilfe zusätzlicher Chemotherapie versuchen, die Prognose und die Lebensqualität der Medulloblastompatienten zu verbessern, testet in Westdeutschland die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie seit 1980 in einer Studie ein neuartiges Therapiekonzept. Darin wird zwischen Operation und Nachbestrahlung eine Phase intensiver Polychemotherapie mit Procarbazin, Vincristin, mittelhochdosiertem Methotrexat mit Leukovorin-rescue, intrathekalem Methotrexat und Dexamethason eingeschaltet ("sandwich-Prinzip"). Nach Abschluß der Bestrahlung und Randomisierung in zwei Gruppen wird der Wert einer Erhaltungskemotherapie mit CCNU und Vincristin gegenüber der Kontrollgruppe ohne Chemotherapie getestet.

Nach 4-jähriger Laufzeit beträgt der Anteil rezidivfrei überlebender Patienten 45 % und

der Anteil überlebender Patienten 65 %.

Im Brennpunkt dieser Arbeit stand die Frage nach der tatsächlichen Einhaltung des Therapieprotokolls und der Nebenwirkungen der zytostatischen Medikamente. Anhand der Krankenakten wurden in einer retrospektiven Untersuchung 38 Patienten (ein Teilkollektiv der GPO-Studie), 22 Knaben und 16 Mädchen im Alter zwischen einem halben und 14 Jahren, ausgewertet.

In der Anamnese die durchschnittlich 53 Tage dauerte, kamen am häufigsten die Kardinalsymptome Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Gangataxie vor.

Bei der Operation fand sich bei 13 Patienten der Hirnstamm vom Tumor befallen und zusammen mit 6 weiteren Patienten, bei welchen der Tumor ebenfalls nicht total entfernt werden konnte, zählen sie zu einer Gruppe mit hohem Rezidivrisiko.

Als Maßnahmen zur intrakraniellen Druckentlastung wurden 10 mal ventrikulo-atriale, 5 mal ventrikulo-peritoneale und 3 mal ventrikulo-cisternale Shunts eingesetzt.

Beim Vergleich der Therapie mit dem Therapieprotokoll der GPO-Studie wurden neben zahlreichen kleineren Protokollabweichungen, die detailliert im Text dargestellt wurden, 7 Patienten als schwerwiegende Protokollabweichler

bezeichnet. 5 Patienten erhielten nicht mehr als 4 der vorgeschriebenen 6 MTX/VCR-Zyklen und bei 2 Patienten zog sich die Chemotherapiephase bedeutend in die Länge. Diese Abweichungen standen in engem Zusammenhang mit krankheits- bzw. therapiebedingten Komplikationen.

Die Erhaltungskemotherapie verlief bei keinem Patienten völlig ohne Abweichungen, jedoch waren die Gründe dafür teils schwer ausfindig zu machen. Der Vergleich mit dem Gesamtkollektiv bei der Nachbeobachtung der Patienten ergibt bislang keinen Hinweis auf eine Benachteiligung der Protokollabweichler.

Die häufigsten Nebenwirkungen der Zytostatika waren Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis und Leukopenie neben einer Reihe weiterer Komplikationen, die im Text nachzulesen sind.

Ferner hatte die Studie 2 therapiebedingte Todesfälle wegen methotrexatbedingter Enzephalopathie und Candidasepsis zu beklagen.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Bickerstaff, E.R.; Conolly, R.C.; Woolf, A.L.:
Cerebellar medulloblastoma accuring in brothers.
Acta Neuropathol (Berl) 8 : 104 (1967).
- 2 Binder, M.K.; Azblen, M.A.; Fleischer, D.E.;
Sue, D.Y.; Dwyer, R.M.; Hanelin, C.:
Colon polyps, sebaceous cysts, gastric polyps
and malignant brain tumor in a family.
Am S. Dig. Dis. 23 (5) (1978) : 460.
- 3 Bleyer, W.A.:
The clinical pharmacology of methotrexate. New
applikations of an old drug.
Cancer 41 (1978) : 36 - 51.
- 4 Bloom, H.J.G.; Thornton-Jones, H.:
Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma:
The multicentre controlled trial of the international
society of paediatric oncology (SIOP).
13th international congress of chemotherapy.
Vienna (1983) SY 101-5, part 208.
- 5 Bloom, H.J.G.:
Medulloblastoma in children: increasing survival
rates and further prospects.
Int. S. Radiation Oncology Biol. Phys. 8
(1982) : 2023 - 2027.
- 6 Bloom, H.J.G.; Walsh, L.S.: Tumors of the central
nervous system. In: Bloom H.S.G.; Lemerle, S;
Neidhardt, M.K.; Voute, P.H. (eds): Cancer in
Children, Berlin, Springer Verlag (1975).

- 7 Bloom, H.J.G.; Wallace, E.N.K.; Henk, S.M.:
The treatment and prognosis of medulloblastoma
in children. The Am. J. of Roentgenology, Rad.
Th. and Nucl. Med. 105 (1965) : 43 - 62.
- 8 Bloom, H.J.G.:
Medulloblastoma : prognosis and prospects.
Radiation Oncology Biol. Phys. 2 (1977) : 1031 - 1033.
- 9 Brutschin, P.; Culver, G.J.:
Extracranial metastases from medulloblastomas.
Radiology 107 (1973) : 359.
- 10 Chang, C.H.; Housepian, E.M.; Herbert, C.:
An operative staging system and megavoltage
radiotherapeutic technique for cerebellar
medulloblastoma.
Radiology 93 (1969) : 1351 - 1359.
- 11 Craffts, D.C.; Levin, V.A.; Edwards, M.S.;
Pischer, T.L.; Wilson, C.B.:
Chemotherapy of recurrent medulloblastoma with
combined procarbazine, CCNU and vincristine.
J. Neurosurg 49 (1978) : 589 - 592.
- 12 Crue, B.L.:
Medulloblastoma.
Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, Ill. (1958).
- 13 Cushing, H.:
Experiences with cerebellar medulloblastoma:
critical review, Acta path. et microbiol.
scandinav. 7 (1930) : 1 - 86.

- 14 Deutsch, M.; Reigel, D.H.:
The value of myelography in the management of
childhood medulloblastoma.
Cancer 45 (1980) : 2194 - 2197.

- 15 Duffner, P.K.; Cohen, M.E.; Thomas, P.R.M.;
Sinks, L.F.; Freemann, A.S.:
Combination chemotherapy in recurrent medulloblastoma.
Cancer 43 (1979) : 41 - 45.

- 16 Evans, A.E.:
Therapeutic approaches to medulloblastoma and results:
The trial of the childrens cancer study group (CCSG)
and the radiation therapy oncology group (RTOG).
13th international congress of chemotherapy.
Vienna (1983). SY 101-6, part 208.

- 17 Gullotta, F.; Neumann, S.:
Medulloblastome und zerebelläre Sarkome. Eine
histologisch - katamnestische Untersuchung.
Neurochirurgia 23 (1980) : 35 - 40.

- 18 Gutjahr, P.; Dietrich, E.; Walther, B.:
Spätstatus Langzeitüberlebender nach infraten-
toriellen Tumoren im Kindesalter.
Aktuelle Neuropädiatrie 2 (1981) : 94 - 104.

- 19 Gutjahr, P.; Walther, B.:
Bösartige Neubildungen als chronische Erkran-
kungen in der Pädiatrie.
Sozialpädiatrie 2 (1980) : 224 - 231.

- 20 Gyepes, M.T.; D'Angio, G.J.:
Extracranial metastases from central nervous
system tumors in children and adolescents.
Radiology 87 (1966) : 55.

- 21 Harisiadis,L.; Chang,C.H.:
Medulloblastoma in children: A correlation
between staging and results of treatment.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2 (1977) : 833 - 841.
- 22 Havers,W.:
Acute toxicity of chemotherapy of tumours of
the central nervous system. In: Tumours of the
Central Nervous System, ed by D.Voth, P.Gutjahr,
C.Langmaid. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-
New York (1982) p. : 378 - 382.
- 23 Hirsch,J.F.; Renier,D.; Czernichow,P.; Benveniste,L.;
Pierre-Kahn,A.:
Medulloblastoma in childhood. Survival and functional
results.
Acta Neurochirurgica 48 (1979) : 1 - 15.
- 24 Hoffmann,H.S.; Hendrick ,E.B.; Humphreys,R.P.:
Metastasis via ventriculo-peritoneal shunt in
patients with medulloblastoma.
J. Neurosurg 44 (1976) : 562.
- 25 Howarth,C.:
Medulloblastoma, principles of Cancer Treatment.
Ed. Carter, Glatstein, Livingston. Mc Graw-Hill.
Book Comp. (1982) : 873 - 880.
- 26 Jundt,M.S.:
Essai d'une chimiothérapie systématique dans les
medulloblastomes de la fosse postérieure de L'enfant.
Neurochirurgie 20 (1974) : 170 - 171.

- 27 King, G.A.; Sagermann, R.H.:
Late recurrence in medulloblastoma.
Am J. Roentgenol. 123 (1) (197) : 7.
- 28 Mac Intosh, N.:
Medulloblastoma - a changing prognosis ?
Arch. Dis. Child 54 (1979) : 200 - 203.
- 29 Marton, L.J.; Edwards, M.S.; Levin, V.A.;
Lubich, W.P.; Wilson, C.B.:
A new and important means of monitoring
patients with medulloblastoma.
Cancer 7 (1981) : 757 - 760.
- 30 Matson, D.:
Neurosurgery of infancy and childhood.
2 d ed. Springfield Ill, Charles C. Thomas (1969).
- 31 Neidhardt, M.K.;
Protokoll der Therapiestudie "Medulloblastom"
(1980) der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie.
Projektleiter, I. Kinderklinik des KZVA,
Neusässer Str., 8900 Augsburg.
- 32 Neidhardt, M.K.; Habermalz, H.H.; Henze, G.;
Langermann, H.J.:
Medulloblastomstudie der Gesellschaft für Pädia-
trische Onkologie, ein Zwischenbericht.
Klin. Pädiatrie 194 (1982) : 257 - 261.
- 33 Neidhardt, M.K.:
Die Behandlung des Medulloblastoms aus pädia-
trisch - onkologischer Sicht.
Strahlentherapie 158 (1982) : 76 - 81 (Nr.2).

- 34 Neidhardt,M.K.; Hanefeld,F; Henze,G.;
Langermann,H.J.; Riehm,H.:
Treatment of Medulloblastoma with postoperative
chemotherapy before neuraxis irradiation.
An interim progress report on the West Berlin
pilot study and the West German cooperative
trial. International congress series No. 570
Pediatric Oncology, Marseilles, Sept.15 - 19(1981).
- 35 Paterson,E.; Farr,R.F.:
Cerebellar medulloblastoma:Treatment by
irradiation of whole central nervous system.
Acta radiol. 39 (1953) : 323 - 336.
- 36 Quest,D.O.; Brismann,R.; Antunes,J.L.;
Hausepian,E.M.:
Period of risk for recurrence in medulloblastoma.
J.Neurosurg 48 (1978) : 159.
- 37 Riehm,H.; Neidhardt,M.K.; Janka,G.:
Postoperative combination chemotherapy before
neuraxis irradiation in childhood medulloblastoma.
Aktuelle Neuropädiatrie (Suppl. of Neuro-
pediatrics) 2 (1981) : 80.
- 38 Roaf,J.; Kernohan,S.W.:
Relation of abnormal collections of cells in
posterior medullary velum of cerebellum to
origin of medulloblastoma.
Arch. Neurol. and Psychat.,52 (1944) : 163:169.

- 39 Roggli,V.L.; Estrada,R.; Fechner,R.F.:
Thyroid neoplasia following irradiation for
medulloblastoma.
Cancer 43 (1979) : 2232 - 2238.
- 40 Rubinstein,L.J.:
Tumors of the central nervous system. In:
Atlas of Tumor Pathology. Series 2, facsimile 6,
Washington.
Armed Forces Institute of Pathology (1972).
- 41 Rubinstein,L.J.; Northfield,D.W.C.:
The medulloblastoma and the so-called
"arachnoidal cerebellar sarcoma".
Brain 87 (1964) : 379.
- 42 Thomas,P.R.M.; Duffner,P.K.; Cohen,M.E.;
Sinks,L.F.; Tebbi,C.; Freemann,A.S.:
Multimodality therapy of medulloblastoma.
Cancer 45 (1980). : 666 - 669.
- 43 Venes,S.L.; Mc Intosh,S.; O'Brien,R.T.:
Chemotherapy asan adjunct in the initial
managemant of cerebellar medulloblastomas.
S. Neurosurg 50 (1979) : 721 - 724.
- 44 Vick,N.A.; Khandekar ,J.D.; Bigner,D.D.:
Chemotherapy of Brain Tumors: The "blood-
brain barrier" is not a factor.
Arch. Neurol 34 (1977) : 523 - 526.

- 45 Voth,D.; Schwarz,M.:
New light on the technique and indications
for ventriculo - cisternal drainage according
to Leksell. (interventriculostomy)
Neurosurg Rev. 4 (1981) : 179 - 184.

Danksagung

Für die Bereitstellung des Themas und die stets hilfsbereite Betreuung während meiner Arbeit danke ich vor allem Herrn Professor Dr. Malte Karl Neidhardt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Beat Hadorn für die Übernahme des Koreferats und

Herrn Dekan Professor Dr. Wolfgang Spann für die Genehmigung meiner Doktorarbeit an der Universität München.

Ferner danke ich Herrn Dr. Kaatsch und seinen Mitarbeitern vom statistischen Institut der Universität Mainz für die Beratung in statistischen Fragen und

allen Ärzten der an der Medulloblastomstudie beteiligten Krankenanstalten für die freundliche Bereitstellung der Krankenakten.

Zuletzt danke ich meiner Freundin Iris für ihre Geduld und tatkräftige Unterstützung.

Lebenslauf

Ich, Paul Steinocher, wurde am 3. März 1958 in Prag/CSSR als 1. Sohn des Arztes Paul Steinocher und seiner Frau Zdenka geboren.

Die Volksschule besuchte ich bis zu meinem elften Lebensjahr in Blatna/CSSR und siedelte im Jahr 1969 gemeinsam mit meiner Familie in die Bundesrepublik über.

Nach den ersten zwei Jahren am Rittersberg-Gymnasium in Kaiserslautern folgte ich meinen Eltern nach Augsburg, wo ich 1978 am Holbein-Gymnasium mein Abitur absolvierte.

Im gleichen Jahr nahm ich das Studium der Medizin an der Universität Homburg/Saarbrücken auf und wechselte im zweiten Semester an die Universität Ulm über, wo ich in den Jahren 1980, 1981 und 1983 das Physikum, sowie das erste und das zweite Staatsexamen absolvierte.

Meine Doktorarbeit begann ich 1982 bei Prof. Dr. Malte K. Neidhardt an der I. Kinderklinik Augsburg mit freundlicher Genehmigung des medizinischen Dekanats der LMU-München.

Meine Approbation als Arzt werde ich voraussichtlich im Oktober 1984 erlangen.

